



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Emerging biomarkers in gestational diabetes: perspectives for improving diagnosis and prognoses

Biomarcadores emergentes en la diabetes gestacional: perspectivas para la mejora del diagnóstico y pronóstico

Andrea Belén Miranda Sánchez¹  , Álvaro Paul Moina Veloz¹  

¹Universidad Técnica de Ambato, Facultad Ciencias de la Salud, Carrera de Laboratorio Clínico. Ambato, Ecuador.

Citar como: Sánchez ABM, Veloz ÁPM. Biomarcadores emergentes en la diabetes gestacional: perspectivas para la mejora del diagnóstico y pronóstico. Salud, Ciencia y Tecnología 2024;4:733. <https://doi.org/10.56294/saludcyt2024733>.

Recibido: 29-10-2023

Revisado: 13-12-2023

Aceptado: 15-02-2023

Publicado: 16-02-2023

Editor: Dr. William Castillo-González 

ABSTRACT

Gestational diabetes mellitus is a pathology suffered by one in seven pregnant women worldwide, in which carbohydrate metabolism is altered, that is, glucose intolerance occurs. It is recognized for the first time in pregnancy since these adaptations occur with the objective of providing an adequate amount of glucose to the fetus for its development. They are related to risk factors such as age, diet, lack of physical activity, among others, and can cause fetal macrosomia, neonatal jaundice, and cardiorespiratory complications. In the mother, it is diagnosed through different blood glucose tests such as the oral glucose tolerance test, O'Sullivan test, however currently new biomarkers have been implemented for an early prognosis such as IL-27, a protein retinol transporter 4, maternal fetuin A, high sensitivity C-reactive protein and molecular biomarkers, but more studies are required so that these biochemical markers can be standardized by an organization.

Keywords: Gestational Diabetes; Hyperglycemia; Biomarkers.

RESUMEN

La diabetes mellitus gestacional es una patología que sufre uno de cada siete gestantes a nivel mundial, en la cual el metabolismo de los carbohidratos se encuentra alterado, es decir, se produce una intolerancia a la glucosa. Es reconocida por primera vez en el embarazo ya que estas adaptaciones ocurren con el objetivo de brindar una cantidad adecuada de glucosa al feto para su desarrollo. Se relaciona con factores de riesgo como la edad, dieta, falta de actividad física entre otras y puede ser causante de macrosomía fetal, ictericia neonatal y complicaciones cardiorrespiratorias en la madre. Es diagnosticada mediante distintos análisis de glucosa en sangre como la prueba de tolerancia oral a la glucosa, test de O' Sullivan, sin embargo en la actualidad se han implementado nuevos biomarcadores para un pronóstico temprano como la IL-6, proteína transportadora de retinol 4, fetuina A materna, proteína C reactiva de alta sensibilidad y biomarcadores moleculares, pero se requieren más estudios para que estos marcadores bioquímicos puedan ser estandarizados por una organización.

Palabras clave: Diabetes Gestacional; Hiperglicemia; Biomarcadores.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es una patología en la cual el metabolismo de los carbohidratos se ve alterado, es decir se produce una intolerancia a la glucosa,^(1,2,3) esto debido a los cambios en el metabolismo de glucemia durante la gestación,^(4,5) inicia o se reconoce por primera vez en el embarazo, estas adaptaciones

ocurren con la finalidad de brindar una adecuada cantidad de glucosa para el desarrollo del feto,⁽⁶⁾ es por esto que en las primeras etapas de gestación la glucosa en sangre en un periodo de ayuno disminuye, debido a la excesiva utilización de la glucosa por parte de la unidad fetoplacentaria (relación entre las funciones del feto y la placenta) provocando la resistencia a la insulina.⁽³⁾

La diabetes gestacional está relacionada con factores de riesgo tales como: edad de embarazo 30 años o más, obesidad por malos hábitos alimenticios,⁽⁷⁾ falta de actividad física, antecedentes familiares con diabetes tipo 2,⁽⁸⁾ enfermedades cardiovasculares, en algunas ocasiones el grupo sanguíneo, enfermedades genéticas y autoinmunes,⁽⁹⁾ también puede afectar el uso de medicamentos con acción hiperglucemiante como los corticoides.⁽¹⁰⁾

Esta patología puede ser causante de varios efectos adversos tanto para la madre como para el feto, relacionándose con macrosomía fetal (recién nacido mucho más grande de lo normal), ictericia neonatal, complicaciones cardiorrespiratorias y hematológicas en la madre.⁽⁷⁾

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) a nivel mundial uno de cada siete embarazos se relaciona con diabetes, aproximadamente el 90 % corresponde a diabetes gestacional y un 30 % de los embarazos pueden verse afectados, pues no se diagnostican a tiempo siendo responsable de morbilidad tanto materna como perinatal.⁽¹¹⁾ En América 1,8 millones de embarazos se ven afectados por la DMG cada año, afecta alrededor del 12 % de todos los embarazos.

Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA), se estima que la diabetes gestacional afecta del 1 al 22 % de los embarazos, esto depende de las características de cada población y los criterios de diagnóstico.⁽¹²⁾ En Latinoamérica el país que mayor prevalencia de DMG tiene según estudios realizados es Argentina con un 63,9 % en relación con los demás países.⁽¹³⁾

De acuerdo con el Ministerio de Salud Pública en Ecuador se han registrado 34597 casos de diabetes hasta el 2018, de los cuales el 8 % corresponde a DMG, actualmente en el Ecuador los casos de diabetes gestacional van de 142 a 1084 casos por cada 100 000 habitantes con más prevalencia en mujeres de la costa ecuatoriana, especialmente de la provincia de Manabí.⁽²⁾

Es así que el diagnóstico mediante pruebas de laboratorio es un puntal muy importante dentro de la DG, en este caso los métodos que más se utilizan son los análisis de glucosa en sangre como la prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT),⁽¹⁴⁾ de este modo el ADA recomienda realizar análisis entre la semana 24 y 28 de embarazo, en aquellas gestantes sin un diagnóstico previo de DM y adelantar la prueba en la primera visita cuando hay factores de riesgo, se debe usar una de las dos estrategias establecidas por esta asociación: estrategia de un paso o estrategia de dos pasos conocida también como test de O' Sullivan y pruebas de apoyo para el seguimiento de la patología como el análisis de hemoglobina glicosilada.⁽¹⁵⁾

Sin embargo, estas pruebas presentan determinadas limitaciones ya que la concentración de la glucosa sérica está sujeta a cambios en función de diversos factores como estrés, alimentación, variabilidad biológica, interferencias en las fases preanalítica o analítica, exigiendo un análisis exhaustivo para una adecuada correlación interpretativa,⁽¹⁶⁾ por otro lado la HbA1c refleja la glucemia de los últimos 4 meses, y presenta algunos inconvenientes inherentes a las diferentes metodologías utilizadas, además tiene poca sensibilidad como para llevar a cabo un control estricto glucémico en el periodo de gestación.⁽¹⁷⁾

Debido a esto en los últimos años han surgido nuevos biomarcadores para el diagnóstico de la DG, que pueden ser mejores en relación con los ya existentes esencialmente en la búsqueda de mejorar el diagnóstico en el primer trimestre de embarazo. Los biomarcadores indican el estado de un proceso biológico, deben ser medibles para ayudar a identificar entre un estado patológico y normal, por lo tanto, son muy útiles pues permiten predecir o diagnosticar una enfermedad de forma temprana y pueden ser usados para realizar el seguimiento de un tratamiento específico,⁽¹⁸⁾ los que se analizan actualmente para el diagnóstico de DG son marcadores de inflamación, de resistencia a insulina y biomarcadores moleculares.⁽¹⁹⁾

Por lo tanto, la presente investigación se realiza por el interés de describir biomarcadores emergentes en la Diabetes Mellitus Gestacional por medio de una revisión exhaustiva de la literatura científica ya que en la actualidad la diabetes es un problema de salud a nivel mundial que puede conllevar a una serie de complicaciones, por lo tanto, estos biomarcadores buscan mejorar las perspectivas en relación con el diagnóstico y pronóstico temprano de la DMG.

MÉTODOS

La presente investigación referente a la revisión de biomarcadores emergentes en la diabetes gestacional: perspectivas para la mejora del diagnóstico y pronóstico, tiene por objetivo describir biomarcadores emergentes en la Diabetes Mellitus Gestacional por medio de una revisión exhaustiva de la literatura científica. En la cual se realiza un proceso interpretativo de datos ya establecidos en distintos artículos científicos, descriptivo ya que se basa en un análisis de las tendencias y comportamiento de los resultados de múltiples investigaciones actuales.

Criterios de inclusión

- Rango de publicaciones: se tomo en cuenta los artículos publicados del año 2018 al 2023
- Idioma de los artículos: inglés y español
- Tipo de fuente: primaria ya que son artículos científicos propios

Criterios de exclusión

- Temas que no se relacionan con biomarcadores de la diabetes gestacional.
- Artículos que no se encuentran completos.
- Estudios publicados antes del 2018.

Bases de datos y palabras clave

El proceso de búsqueda se realizó en bases de datos como: PubMed, Scopus y Google Scholar, además de otras fuentes como Scielo, las palabras claves que se utilizaron fueron: “diabetes gestacional”, “epidemiología de la diabetes”, “hiperglicemia”, “biomarcadores”, los conectores booleanos utilizados AND y OR.

Para elegir los artículos se tomaron en cuenta los criterios de inclusión mencionados anteriormente y plasmados en la figura 1.

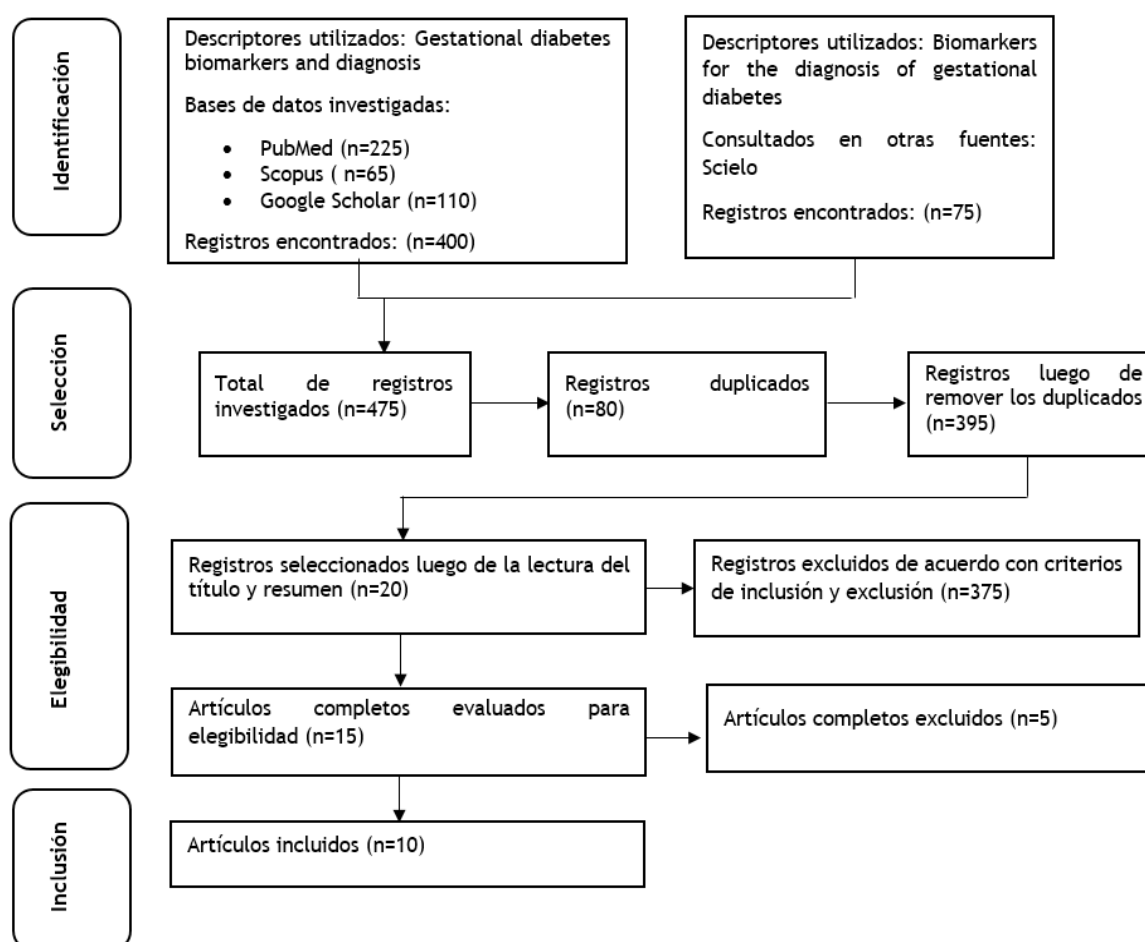


Figura 1. Diagrama PRISMA del protocolo usado en la revisión bibliográfica

Luego de una revisión exhaustiva de distintos artículos tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión se mencionan los resultados más relevantes de acuerdo con investigaciones recientes de los biomarcadores para un diagnóstico temprano de DMG (Ver tabla 1).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 1. Resultados de los artículos indagados

Autores	Año	Título	Revista	Metodología	Resultados	Conclusiones
Miguel Calero Rojas et al. ⁽²⁰⁾	2020	Protocolo mejorado de detección de diabetes gestacional	Advance Laboratory Medicine	Estudio prospectivo de validación diagnóstica en mujeres embarazadas clasificadas en grupos de alto y bajo riesgo.	Dentro del grupo de bajo riesgo TOS mostró un área bajo la curva más alta (AUC 0,953; IC del 95 % 0,915-0,992) que la prueba de HbA1c (AUC 0,688; IC de 95 % 0,541-0,834). El mejor punto de corte de TOS (153,5 mg/dL) mostró una validez diagnóstica mayor que el de la HbA1c.	El método del Test de O'Sullivan para el cribado de DMG es el que mostró una mejor validez de diagnóstico de acuerdo a los puntos de corte establecidos. ⁽²⁰⁾
Johnny Xavier Dávila Flores et al.	2023	La diabetes mellitus y diabetes gestacional, en adolescente, en el mundo y en el Ecuador, manejo, prevención, tratamiento y mortalidad.	Revista Científica de la Investigación y el Conocimiento	Investigación de tipo bibliográfica documental, debido a que es un proceso ordenado de recolección, selección, evaluación y análisis de la información.	De acuerdo con los datos consultados en el INEC durante los periodos 2015-2021 hubo un total de 206 muertes fetales debido a DG, con mayor prevalencia en el año 2018 con 60 fallecimientos.	La diabetes gestacional es una patología de cuidado que puede ser causante de complicaciones durante y después del embarazo, si no es diagnosticada a tiempo con pruebas diagnósticas de laboratorio. ⁽²⁾
S. Cabrera Fernández et al.	2021	Modelos predictivos de diabetes gestacional, un nuevo modelo de predicción	Medicina de Familia. SEMERGEN	Descripción de variables, uso de Chi cuadrado de Pearson para analizar si había diferencias en el porcentaje de casos recogidos en cada centro de salud y la prueba contraste de proporciones para analizar las diferencias entre las prevalencias observadas.	Se analizó la muestra de 170 mujeres en estado de gestación de 6 centros de salud con pruebas de O'Sullivan positivas con una mediana de edad de 35 años. De acuerdo con los criterios diagnósticos utilizados se obtuvo los siguientes resultados: Grupo Español de Diabetes y Embarazo GEDE/O'Sullivan $p < 0,001$; GEDE/ Carpenter $p < 0,001$; además los modelos de regresión binaria (RLB) con tres y cuatro variables tienen igual capacidad de diagnóstico cuando se utilizan los criterios de GEDE área bajo la curva ROC = 0,96, IC 95 %: 0,93-0,98.	De acuerdo con el diseño observacional se afirma que hay diferencias importantes de acuerdo con las proporciones de prevalencia observadas con respecto a los criterios usados y se concluye que no es necesaria la toma de la tercera hora de la TCG en función del análisis de las curvas ROC. ⁽⁵⁾

Emma L Jamieson et al.	2022	Prueba de tolerancia oral a la glucosa para diagnosticar diabetes mellitus gestacional: impacto de las variaciones en el manejo de muestras	Clinical Biochemistry	Revisión narrativa de acuerdo con enfoques contemporáneos de glucólisis preanalítica en muestras de OGTT enfocado al diagnóstico de DG usando criterios de estudios de hiperglucemia y la relación con resultados adversos en el embarazo.	Luego de analizar los umbrales de diagnóstico para diabetes gestacional se establecieron para cada punto temporal de OGTT una concentración aproximada de glucosa que alcanza un odds ratio de 1,75 relacionándolo con la glucosa plasmática medida de la cohorte HAPO.	Hay distintas condiciones preanalíticas que pueden conducir a errores en el diagnóstico de DMG como puede ser el tubo en el que se tomó la muestra, una inadecuada venopunción, o centrifugación acelerada de los tubos. ⁽²¹⁾
Maryuri Madeleine Párraga-Moreira, Delia Ramona Vera-Olmedo y Dennys Henry Rodríguez-Parrales	2021	Test de O'Sullivan: Precisión diagnóstica en la diabetes gestacional. Actualización bibliográfica	Dominio de las ciencias	Estudio de análisis documental con información de fuentes científicas como Scielo, Pubmed y libros científicos de los años 2018 a 2020.	Se establece la validez diagnóstica del Test O'Sullivan para DG de acuerdo con los valores de glucosa según el tiempo de medición y el punto de corte en gr/dL, luego de comparar distintos test de cribado para la diabetes gestacional.	No existe un solo criterio para el diagnóstico de DG sin embargo el más usado es el Test de O'Sullivan con una sensibilidad del 68 % y especificidad del 95 %. ⁽²²⁾
Xavier Ramírez y Zoila Katherine Salazar Torres	2023	Actualización de Enfoque Diagnóstico de Diabetes Gestacional: Test O'Sullivan vs Test Tolerancia de Glucosa	Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades	Búsqueda sistemática de artículos científicos en bases bibliográficas confiables como: Scopus, PubMed, usando términos DeCS y MeSH relevantes.	De acuerdo con los resultados obtenidos indican que la prueba de TTG con una carga de 75g es una herramienta diagnóstica precisa y confiable en relación con el Test de O'Sullivan con una disminución en la tasa de falsos positivos y negativos, ya que el TTG mide los niveles de glucosa en ayunas y luego de la carga permitiendo evaluar la tolerancia a la glucosa a lo largo del periodo de gestación.	La prueba de TTG realizada entre las semanas 24 y 28 de gestación es más efectiva en el diagnóstico de DG ayudando a la prevención de complicaciones maternas y fetales. ⁽²³⁾
Xiyu Du et al.	2019	Asociación entre las concentraciones de proteína transportadora de retinol 4 y diabetes mellitus gestacional (A1GDM y A2GDM) en diferentes periodos de embarazo y parto	Annals of Translational Medicine	Estudio retrospectivo en realizado del año 2014 al 2017.	Los resultados obtenidos luego de analizar a 194 pacientes con DMG y 67 gestantes con tolerancia normal mediante método ELISA y electrodo enzimático indican que RBP4 tiene un punto de cohorte de 34,84 µg/ml, una sensibilidad de 79,4 % y especificidad del 79,1 %.	La proteína transportadora de retinol 4 es importante para el diagnóstico de DG pues sus niveles aumentan de acuerdo con las semanas de gestación indicando la resistencia a la insulina. ⁽²⁴⁾

Hatice Kansu Celik et al.	2019	Predicción de diabetes mellitus gestacional en el primer trimestre: comparación de fetuina A materna, proteína C reactiva de alta sensibilidad y niveles de glucosa en ayunas	Arch Endocrinol Metab.	Estudio de cohorte prospectivo realizado en el periodo de enero abril 2014.	Se realizó la investigación en 327 mujeres con bajo riesgo con 11 y 14 semanas de gestación obteniendo como resultados que el área bajo la curva para diagnóstico de DG fue de 0,337 (p = 0,013), 0,702 (p = 0,002), and 0,738 (p < 0,001), cada uno para fetuina A, hs-CRP y FPG respectivamente.	La hs-CRP, FPG y Fentuina-A se pueden usar como biomarcadores para la detección temprana de DG, pues el aumento de hs-CRP y glucosa en ayunas junto con la disminución de los niveles de Fentuina-A en el primer trimestre de embarazo indican DMG. ⁽²⁵⁾
Sofie Dinesen et al.	2023	MicroARN circulante como biomarcadores de diabetes mellitus gestacional: una revisión sistemática y un metanálisis	International Journal of Molecular Sciences	Revisión sistemática de acuerdo con las directrices PRISMA con indagación en ScienceDirect, PubMed y Web of Science.	Luego de analizar los artículos se identificaron más de 100 miARN diferentes que tienen relación con la DG de la cual se tomó 13 que se encontraron en más de tres estudios 8 se relacionan significativamente con la DG de los cuales: miR-29a, miR-330, miR-134, miR-16, miR-223 y miR-17 aumentan en la diabetes gestacional y miR-132 y miR-155 disminuyen en mujeres con DMG.	Para comprobar que todo lo analizado e identificado en los distintos estudios se realizaran pruebas con varias cohortes en mujeres embarazos con DG bien caracterizadas y en gestantes tolerantes a la glucosa usando los mismos ensayos validados. ⁽²⁶⁾
Dilek Tutar et al.	2022	La asociación de la interleucina-6, la interleucina-27 y el índice de redondez corporal con la diabetes mellitus gestacional	Journal of Obstetrics and Gynecology	El estudio se basó en analizar la relación que existe entre la Interleucina 27 y 6, Índice de redondez corporal y la DMG.	Los resultados obtenidos luego de estudiar a 80 pacientes, 40 gestantes con DG y 40 mujeres sanas a mitad de la gestación, el estudio indico que luego del parto los valores de IL-6, HbA1c se encuentran elevados mientras que la IL-27 no presenta valores estadísticamente significativos.	Se concluye que las mujeres con DMG tienen valores elevados de IL-6 pero no hay relación entre la IL-27 y la DG. ⁽²⁷⁾

El propósito de esta investigación fue identificar los biomarcadores emergentes que ayudan a un diagnóstico de DMG propuestos en estudios recientes, además de identificar la sensibilidad y especificidad de cada uno de estos, para lo cual es necesario conocer los antecedentes de esta patología, así como también algunas definiciones que ayudan a una mejor comprensión del tema.

Antecedentes

El primer caso de diabetes en el embarazo fue descrito por el doctor Bennewitz en 1824, se trató de una gestante que desarrollo DM presentando síntomas de polidipsia y poliuria, además una glucosuria de 125 g/L que desaparecieron luego del parto,⁽²⁸⁾ la presencia de varios casos posteriores en Estados Unidos y Reino Unido señaló una alta tasa de mortalidad perinatal en mujeres con diabetes en el embarazo. En 1909 Williams dio a conocer los posibles primeros criterios de diagnóstico por lo que propuso umbrales fisiopatológicos y fisiológicos para una glucosuria transitoria en las gestantes.⁽²⁹⁾

O'Sullivan y Mahan en 1964, descubrieron que una intolerancia a la glucosa durante el embarazo se relacionaba con el riesgo de tener DM por lo cual establecieron puntos de cortes para la prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) como un criterio diagnóstico,⁽³⁰⁾ la OMS en 1999, recomendó que la DMG se diagnosticara mediante la OGTT de 50 o 100g usando el valor de glucosa luego de la carga de 2 horas,⁽³¹⁾ se usó este umbral hasta su aprobación por la Asociación Internacional de Grupos de Estudio sobre Diabetes y Embarazo (IADPSG) en el año 2013⁽²⁹⁾

En 1979 el grupo Nacional de Datos de Diabetes en EE. UU. (NDDG), modifico cambios de los criterios de diagnóstico de O'Sullivan y Mahan en este caso la OGTT de 100g de 3 horas para DMG, estos criterios fueron revisados y adoptados por el ADA, sin embargo, en 1982 Carpenter y Coustan propusieron reducir los criterios de diagnóstico de NDDG, mostrando nuevos métodos enzimáticos más específicos para glucosa plasmática,⁽³²⁾ mismos que fueron recomendados por el ADA a partir del 2000 pues esto fue respaldado con estudios del Proyecto Trihospitalario de Diabetes Gestacional de Toronto,⁽³³⁾ a partir de entonces el ADA adopto estos criterios pero cada año publica una nueva guía con nuevos estándares.

Diabetes Mellitus Gestacional

Los siguientes términos y definiciones ayudan a comprender de mejor manera el tema enfocado en la investigación hacia los biomarcadores actuales para un mejor diagnóstico de la DMG por lo tanto algunas organizaciones como la OMS, NIH y ADA dan su punto de vista ante el concepto de esta patología que es problema a nivel mundial.

La OMS menciona que la diabetes se caracteriza por una hiperglucemia (aumento de glucosa en sangre) y aparece por primera vez en el embarazo.⁽³⁴⁾

De acuerdo con el ADA la DMG se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa, en mujeres sin un diagnóstico previo de diabetes.⁽¹⁵⁾

El National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIH) dice que la diabetes gestacional es un tipo de diabetes que se da en el proceso de gestación, diabetes significa que el nivel de glucosa en sangre es demasiado alto.⁽³⁵⁾

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de laboratorio clínico mediante distintos análisis es muy importante dentro de la diabetes gestacional, sin embargo, algunas sociedades y asociaciones presentan varios rangos y criterios que se establecen a continuación.

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) menciona que para el diagnóstico de DG existen dos estrategias, de un paso mismo que incluye una sobrecarga oral de glucosa (SOG) de 75g y la de dos pasos con el test de SOG de 50g, si el resultado es mayor a 140 mg/dL se realiza otro test con una SOG de 100g, el diagnostico se realiza en el primer trimestres a mujeres con factores de riesgo de DG, en el segundo trimestre aquellas gestantes que no han sido diagnosticadas previamente y al tercer trimestre en aquellas no estudiadas previamente o con complicaciones como macrosomía.⁽³⁶⁾

La Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) se basa en los criterios establecidos por la Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo (IADPSG) y el ADA para un diagnóstico adecuado de DG.⁽³⁷⁾

El ADA recomienda realizar pruebas de laboratorio para el diagnóstico de DMG entre la semana 24 y 28 de embarazo para lo cual menciona dos estrategias:

- Estrategia de un paso en la cual se realiza una prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) en ayuno de al menos 8 horas, administrando una sobrecarga de glucosa oral de 75g, luego se mide la glucosa en plasma a la 1 y 2 hora, se diagnostica DG cuando cualquiera de los siguientes valores establecidos se encuentra elevado: en ayunas: 92 mg/dL, 1 hora: 180 mg/dL y 2 horas: 153 mg/dL.⁽¹⁵⁾
- Estrategia de dos pasos en la cual en el paso 1 se realiza una prueba de carga de glucosa (GLT) con 50g y 1 hora después se determina la glucosa sérica, también conocido como test de O' Sullivan, en este caso no es necesario que la paciente este en ayunas, si el resultado luego de la una hora es igual o mayor a 130, 135 o 140 mg/dL se realiza una OGTT de 100g.⁽¹⁵⁾

En el paso 2 el paciente debe estar en ayunas el diagnostico se realiza cuando al menos dos de los cuatro niveles de glucosa en sangre que se miden a la 1, 2 y 3 horas son iguales o mayores a lo establecido: en ayunas: 95 mg/dL, 1 hora: 180 mg/dL, 2 horas: 155 mg/dL, 3 horas: 140 mg/dL.⁽¹⁵⁾

Si se encuentra solo un valor alterado se cataloga como intolerancia a la glucosa y se recomienda repetir la curva en aproximadamente tres semanas.⁽¹⁵⁾

Para un adecuado seguimiento de la enfermedad el ADA recomienda tener en cuenta la concentración de glucosa en ayuno < 95 mg/dL, glucosa postprandial < 140 mg/dL y hemoglobina glicosilada <6 %.⁽¹⁵⁾

Hoy en la actualidad a parte de las pruebas convencionales de laboratorio existen nuevos marcadores bioquímicos que ayudan para el diagnóstico de la DMG por lo tanto en este artículo se presenta los más relevantes que se encuentran en investigaciones recientes.

En un estudio realizado en el año 2022 por Dilek Tutar, et al. denominado la asociación de la interleucina-6, la interleucina-27 que tuvo por objetivo analizar la asociación entre la interleucina-6, la interleucina-27 y la DMG, su metodología fue experimental y observacional para lo cual se analizaron a 80 pacientes 40 mujeres gestantes con DG y 40 sanas, los resultados indicaron que la IL-27 no tiene ninguna relación con la DMG, sin embargo, la IL-6 presenta valores elevados en las mujeres con diabetes, por lo tanto, la detección de este biomarcador es importante para un diagnóstico temprano de esta patología.⁽²⁷⁾

Xiyu Du, et al. en su estudio asociación entre las concentraciones de proteína transportadora de retinol 4 y diabetes mellitus gestacional (A1GDM y A2GDM) en diferentes periodos de embarazo y posparto, cuya metodología de investigación es retrospectiva realizada a 194 pacientes con DMG y 67 gestantes sanas en los periodos del año 2014 al 2017 en el cual se analizaron las muestras de sangre usando el método de electrodo enzimático y el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA), se obtuvo como resultado que la RBP4 es importante en el diagnóstico de DMG pues presento un punto de corte de 34,84 µg/ml, una sensibilidad de 79,4 % y especificidad del 79,1 %, además sus niveles se elevan cuando aumentan las semanas de gestación, haciendo evidente la resistencia a la insulina y ayudando a su diagnóstico.⁽²⁴⁾

Hatice Kansu Celik, et al, en su estudio predicción de diabetes mellitus gestacional en el primer trimestre: comparación de fetuina A materna, proteína C reactiva de alta sensibilidad y niveles de glucosa en ayunas con una metodología de cohorte prospectivo realizado el 2019 que tuvo por objetivo conocer la utilidad de la fetuina A materna, proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) y niveles de glucosa en ayunas entre la semana 11 y 14 de embarazo para el diagnóstico de diabetes gestacional menciona que cuando se encuentran valores elevados de hs-CRP y el nivel de glucosa en ayunas junto con niveles disminuidos de Fetuina-A medidos en sistemas de inmunoensayos automatizados, se asocian con el desarrollo de DMG por lo tanto son marcadores útiles para una la detección temprana de DG, en este estudio se menciona que la hs-CRP tiene una sensibilidad de 86,31 % y especificidad de 50,85, fetuina-A sensibilidad 58,62 % y especificidad de 76,27 %, sin embargo, se necesitan más estudios con muestras de mayor cantidad para que estas pruebas sean validadas.⁽²⁵⁾

Una revisión del 2023 de Sofie Dinesen, et al. MicroARN circulante como biomarcadores de diabetes mellitus gestacional: una revisión sistemática y un metaanálisis que tuvo por objetivo realizar una revisión sistemática y un metaanálisis para indagar los miARN asociados con la DG realizado mediante metodología observacional descriptiva de acuerdo a las directrices PRISMA en el cual se identificaron varios artículos que detallan más de 100 miARN diferentes que tienen relación con la DG de la cual se tomó 13 que se encontraron en más de tres estudios ocho se relacionan significativamente con la DG de los cuales: miR-29a (sensibilidad 66,7 % y especificidad 63,3 %), miR-330, miR-134, miR-16, miR-223 y miR-17 aumentan en la diabetes gestacional y miR-132 y miR-155 disminuyen en mujeres con DMG.⁽²⁶⁾

Enfoque laboratorial

Procesos preanalíticos

La norma ISO 15189:2022, en el capítulo 7 de Requisitos del proceso ítem 7,2 Proceso previos al análisis menciona que estos procesos empiezan con la solicitud medica de los exámenes, preparar e identificar al

paciente, toma de muestra y su transporte hasta el área de análisis, además se debe asegurar el transporte de la muestra en el tiempo y temperatura adecuados, controlando la seguridad de todas las personas que intervienen en este procedimiento.⁽³⁸⁾

De acuerdo con la publicación “Lineamientos técnico para manejo de muestras biológicas y químicas” en el capítulo II menciona que para la toma de muestra se debe:

- Tener todos los materiales listos: algodón, alcohol al 70 %, aguja, tubos al vacío (identificados con los datos del paciente).
- El paciente debe estar sentado.
- El flebotomista debe realizar higiene de las manos y colocarse los guantes.
- Se selecciona la zona de punción venosa (cubital mediana o cefálica).
- Colocar el torniquete cuatro dedos sobre la zona elegida.
- Aplicar la solución antiséptica al 70 % con un movimiento circular del centro hacia afuera.
- Realizar la punción con el bisel hacia arriba en un Angulo de 30°.
- Introducir los tubos al vacío en el holder, llenar hasta lo indicado.
- Pedir al paciente que abra el puño y sacar el torniquete.
- Retirar el equipo de punción y desecharlo de manera adecuada.
- Colorar algodón sobre la punción y presionar hasta que el sangrado haya cesado.⁽³⁹⁾

Para las pruebas de glucosa y biomarcadores se recomienda el uso de tubos rojos o amarillos ya que los dos se utilizan en exámenes de bioquímica y perfil ginecológico, además se deben tener en cuenta las condiciones de ayuno, actividad física, medicación, postura del brazo, transfusiones, entre otras ya que estas pueden ser causantes de interferencias en los resultados obtenidos.⁽⁴⁰⁾

Se recomienda tomar en cuenta que en esta fase la variabilidad preanalítica incluye distintos factores que pueden alterar la calidad de la muestra mismos que se reconocerán en el resultado final, en este caso, es esencial conocer que los resultados pueden variar de acuerdo con la edad, sexo, embarazo, estilo de vida (dieta, ingesta de café, alcohol), entre otros.⁽⁴¹⁾

Proceso analítico

El CLSI C24 Planeación Estadística de Calidad menciona que es necesario establecer metas de análisis para cada prueba, además de seleccionar los controles adecuados, establecer el funcionamiento de los métodos, identificar las estrategias de control, verificar el desempeño esperado, y seleccionar el control de calidad más satisfactorio para obtener los resultados esperados,⁽⁴²⁾ en la (Figura 2) se mencionan los procedimientos analíticos necesarios para realizar un control de calidad adecuado de las pruebas mencionadas en este artículo.

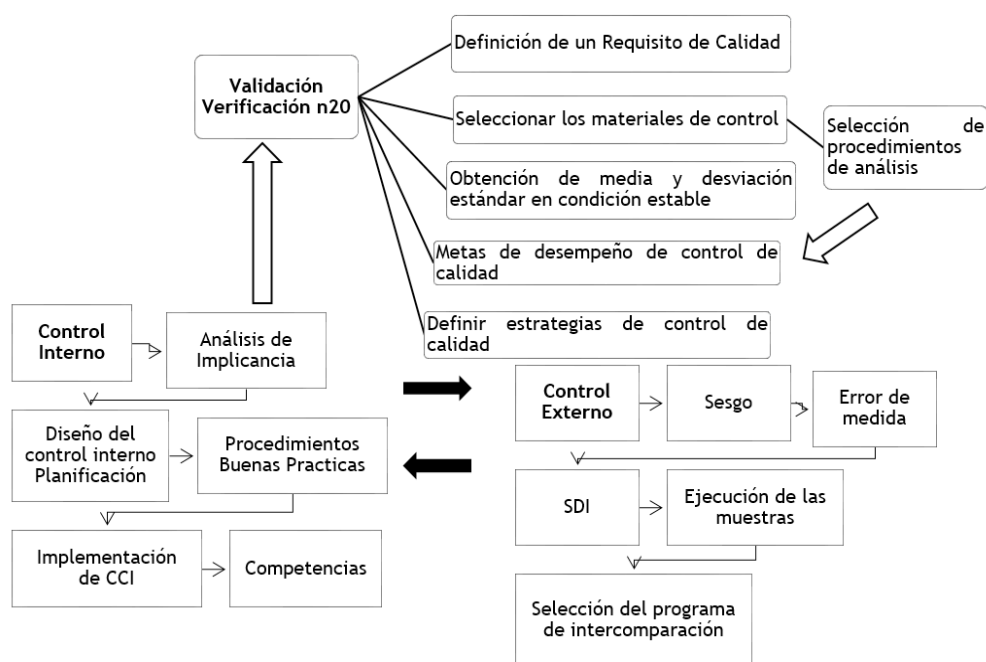


Figura 2. Procedimientos analíticos control de calidad SDI (Índice de desviación estándar) y CCI (Materiales de Control de Calidad Interno).

Es de gran relevancia considerar la selección, verificación y validación de los procesos analíticos descritos en el Servicio de Acreditación Ecuatoriano (SAE) G03 la cual menciona que los parámetros que se deben tener en cuenta en esta etapa son la especificidad, veracidad, sensibilidad de diagnóstico, robustez, límite de detección y cuantificación, interferencias, entre otras,⁽⁴³⁾ tomando en cuenta los principios, métodos y procedimientos que se requieren para analizar biomarcadores (Ver tabla 2).

Para analizar la muestra se deben acotar las siguientes consideraciones:

- Formación del coagulo de la muestra aproximadamente 30 minutos
- Obtención del suero luego de centrifugar la muestra a 1500 - 2000 rpm.⁽⁴⁴⁾

Tabla 2. Principio, método y procedimientos que se utilizan para analizar biomarcadores

Principio	Método	Procedimiento
Fotometría	Glucosa Oxidasa (GOD)	La GOD oxida a la glucosa pasando a ácido glucónico y peróxido de hidrogeno, el H_2O_2 que se produce es detectado mediante un aceptor cromogénico de oxígeno, el fenol-ampirona en presencia de la peroxidasa, la intensidad de color que se forma es proporcional a la concentración de glucosa de la muestra analizada. ⁽⁴⁵⁾
Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia ECLIA	Enzimático	ECLIA se basa en la interacción anticuerpo antígeno, usa reactivos especializados incluyendo un anticuerpo de captura contra el antígeno, una biomolécula y un anticuerpo marcado para detectar la interacción, el anticuerpo de captura esta inmóvil sobre un soporte sólido, ya sea una microplaca o perla magnética, mientras el anticuerpo marcado se conjuga con un marcador luminiscente y una molécula electroquímicamente activa. ⁽⁴⁶⁾
Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa RT-PCR	Hibridación fluorescente in situ	En la RT-PCR se usa la transcriptasa inversa y una muestra de ARN con los reactivos de PCR convencional, la mezcla de reacción se calienta a 37°C permitiendo que se generen copias de ADNc complementario a partir de la muestra de ARN por medio de la transcriptasa inversa, el ADNc se hibrida con uno de los cebadores haciendo que se sintetice la cadena primaria y de aquí sigue la PCR convencional, en la cual se genera un ADN bicatenario. ⁽⁴⁷⁾

Control de calidad

Para realizar estos procedimientos es importante tener en cuenta el control de calidad interno que incluyen las distintas actividades que realiza el personal de laboratorio, además de la supervisión de los resultados obtenidos con la finalidad de verificar que son fiables, en caso de encontrar errores se recomienda tomar decisiones correctivas en este caso se puede realizar un control de calidad interno interlaboratorial estableciendo un grupo par es decir laboratorios que tengan la mismas características, es decir que trabajen con los mismos instrumentos, métodos, reactivos, unidades de medida, lote del control interno y factores que influyen en los procedimientos que se requieren evaluar.⁽⁴⁸⁾

También se encuentra el control de calidad externo en el cual participa la Evaluación Externa de la Calidad también conocida como EQA, que permite identificar las variaciones entre los distintos laboratorios (reproducibilidad) y errores sistemáticos (sesgo), para esto se utilizan materiales de control ensayados y valores establecidos en el inserto del mensurando proporcionado por la casa comercial, mismos que deben ser usados solo como guía para establecer los límites de control iniciales,⁽⁴⁹⁾ de acuerdo a la norma ISO 17043 en el ítem A.4 Programas de Evaluación Externa de la Calidad (EQA, del inglés “External quality assessment”) menciona que hay varios programas que evalúan la fase analítica encargados de evaluar la muestra proceda con la finalidad de comparar los resultados e interpretaciones entre los distintos laboratorios,⁽⁴⁹⁾ también se pueden usar los ensayos de aptitud ya que son una herramienta importante dentro del control de calidad externo comparando el desempeño de los distintos laboratorios.⁽⁴⁸⁾

Por otro lado se recomienda conocer las distintas definiciones de los requisitos de calidad analítica ya sea desde el uso clínico para la decisión clínica o a partir de los requisitos de aceptabilidad de los distintos mensurandos, tomando en cuenta los controles externos de calidad por lo general (error total permitido), empleando las herramientas de calidad como Métricas Sigma o gráficos de Especificaciones de operación mismas que van a hacer más simple y fácil la elección de los procedimientos de control de calidad de manera adecuada.⁽⁵⁰⁾

Para seleccionar los procedimientos de análisis se debe tomar en cuenta el tipo, volumen y tiempo de muestra, método y frecuencia de calibración, el método escogido debe cumplir con los objetivos de análisis antes de su evaluación, se debe realizar experimentos correctos para obtener los datos adecuados, usar herramientas estadísticas para verificar errores en caso de que presenten, obtener buenas conclusiones

con el método analizado, tomando en cuenta la medida robusta (tendencia central en la que se calcula una media aritmética ponderada de tres medidas y la mediana, junto con el primer y tercer cuartil) y la exactitud (resultados obtenidos en relación con los esperados).⁽⁵⁰⁾

Se debe tomar en cuenta las Especificaciones de Calidad Analítica de acuerdo con el Consenso de Milán que se basa en tres modelos distintos, sin embargo solo uno es recomendado para analizar biomarcadores (Ver Figura 3)

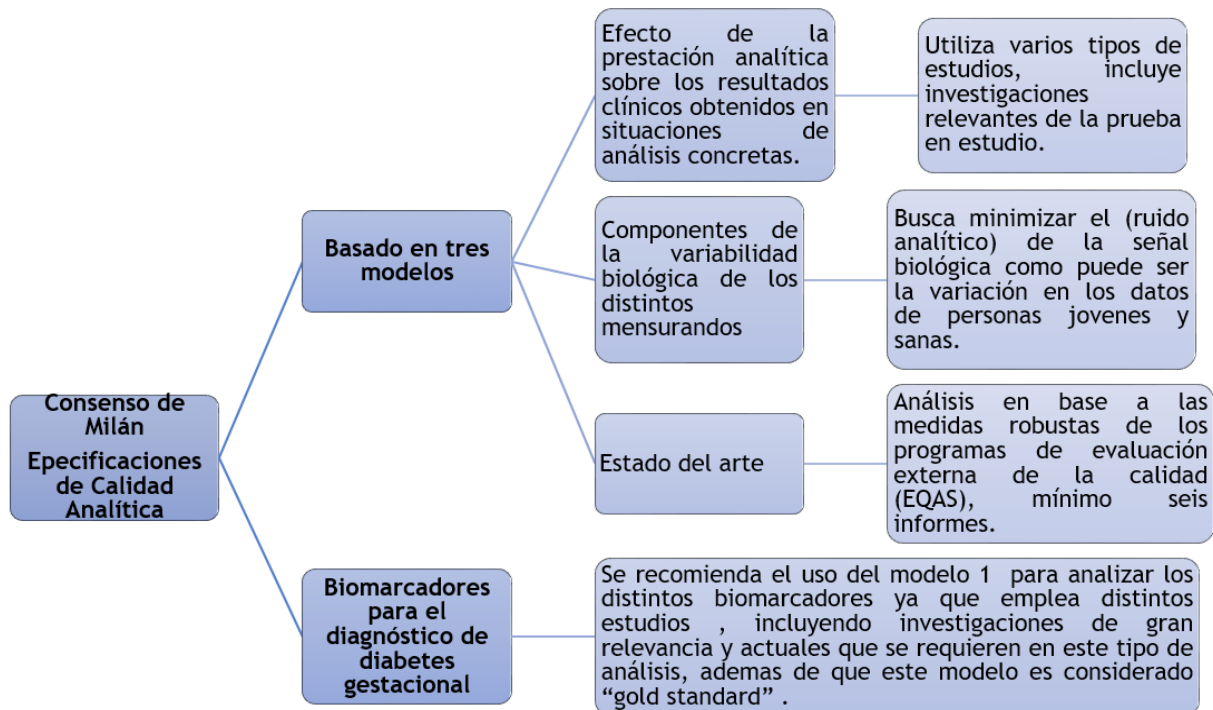


Figura 3. Especificaciones de Calidad Analítica de acuerdo con el Consenso de Milán⁽⁵¹⁾

Proceso Pos analítico

Son los procedimientos luego del análisis aquí se incluye la revisión de los resultados, la liberación, formato y elaboración del informe, así como también el archivo de los resultados y almacenamiento de los materiales y muestra.⁽⁵²⁾

La glucosa en sangre en mujeres embarazadas aumenta debido a que las células β pancreáticas no tienen la capacidad de producir insulina, provocando una hiperglucemia de diversos grados.⁽⁵³⁾

Es importante mencionar que en las primeras semanas de embarazo hay una disminución de glucemia en ayuno, pero aumenta en un estado postprandial esto se debe a los cambios de sensibilidad de la insulina por los tejidos maternos, con el objetivo de que los nutrientes se dirijan a la unidad feto-placentaria.⁽³⁾

Se diagnostica DMG cuando uno o más de los puntos establecidos por el ADA anteriormente descritos se encuentran elevados.⁽¹⁵⁾

Los biomarcadores deben ser estudiados para calcular el umbral de decisión y evaluar la utilidad clínica, además de la sensibilidad analítica y especificidad de los métodos usados.⁽⁵³⁾

Reporte

El personal que se encuentra autorizado debe revisar cuidadosamente los resultados de los análisis, interpretarlos de acuerdo con la clínica del paciente y autorizar la entrega de los resultados, es importante mencionar que los mismos son confidenciales y solo se pueden entregar al paciente solicitante, o persona autorizada en caso de que se requiera, además deben ser legibles, sin errores de transcripción y cumpliendo con todas las normativas del laboratorio como su identificación, fecha y hora de entrega, entre otras,⁽⁵⁴⁾ todos los reportes deben contener los valores de referencia de los distintos analitos, se mencionan en la tabla 3.

Tabla 3: Valores de referencia para los distintos analitos

Analito	Valores de referencia ADA 2023	Valores de decisión Terapéutica ADA 2023 en embarazadas	Valores críticos
Glucosa	- En ayunas: <95 mg/dL - Glucosa posprandial luego de 1h: <140 mg/dL - Glucosa posprandial a las 2h: <120 mg/dL	Estrategia de 1 paso: - En ayunas 92 mg/dL 1 hora: 180 mg/dL 2 horas: 153 mg/dL Estrategia de 2 pasos: - En ayunas 95 mg/dL 1 hora: 180 mg/dL 2 horas: 155 mg/dL 3 horas: 140 mg/dL (15)	- En ayunas: >95 mg/dL - Glucosa posprandial luego de 1h: >140 mg/dL - Glucosa posprandial a las 2h: >120 mg/dL
Hemoglobina Glicosilada	5,7-6,4 %	>6,5 %	>7 % (15)

Biomarcadores	Valores de referencia
Interleucina 6	0,007 ng/ml o 7 pg/ml (55)
Proteína transportadora de retinol 4	0,035 y 0,075 g/l (44)
Fetuina A	300 picog/mL (56)
hs-CRP	<1 mg / L

Los límites de cambio (deltacheck), son valores que indican que hay una sospecha en la variación del resultado obtenido actualmente en relación con el resultado anterior de la misma magnitud en un mismo paciente es decir hay un error y dicho resultado debe ser analizado,⁽⁵⁷⁾ es importante identificar la variabilidad biológica intraindividual es la fluctuación de la concentración de los componentes de los fluidos biológicos en torno a un punto de equilibrio y esto puede variar debido a la situación clínica de cada paciente⁽⁵⁸⁾, hay varias estrategias que permiten establecer un deltacheck como la experiencia del profesional de salud, médicos especialistas o basados en investigaciones científicas, por lo tanto estos límites de cambio también pueden ser obtenidos a partir de datos como percentiles de distribución poblacional o a su vez de la variabilidad biológica intraindividual.⁽⁵⁷⁾

CONCLUSIONES

- Luego de una revisión bibliográfica exhaustiva de literatura científica se conoce que en la actualidad hay distintos biomarcadores que ayudan a un diagnóstico temprano de diabetes gestacional junto con las pruebas básicas recomendadas por instituciones como el ADA, en este caso prueba de tolerancia oral a la glucosa y test de O'Sullivan.
- Los marcadores bioquímicos que se han propuesto recientemente en distintos estudios son la IL-6, proteína transportadora de retinol 4, fetuina A materna, proteína C reactiva de alta sensibilidad y biomarcadores moleculares, reconociendo que cada uno de estos necesita más estudios para poder ser validados en el diagnóstico de DG.
- De acuerdo con los distintos estudios analizados se encontró que cada marcador bioquímico presenta una sensibilidad y especificidad para el pronóstico temprano de diabetes gestacional, siendo los más sensibles la RBP4 y hs-CRP y específica la fetuina-A.
- Los biomarcadores son muy importantes en el diagnóstico de esta patología pues ayudan a prevenir complicaciones tanto maternas y fetales, siendo de gran importancia su conocimiento y análisis en el laboratorio clínico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez P, Mamani B. Educational intervention in diabetic older adults of Jujuy. Community and Interculturality in Dialogue 2021;1:2-2. <https://doi.org/10.56294/cid20212>.
2. Morgner MI, Djament L. Impact of Preventive and Mandatory Social Isolation in the control of type I diabetes in adults in the Buenos Aires Metropolitan Area. Community and Interculturality in Dialogue 2023;3:82-82. <https://doi.org/10.56294/cid202382>.
3. Patricia W, Torres R. Diabetes gestacional: fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y nuevas perspectivas Resumen. 2018; Available from: <https://www.redalyc.org/journal/559/55963208008/html/>
4. Tuesca Molina R, Acosta Vergara T, DomínGuez Lozano B, Ricaurte C, Mendoza Charris H, Flórez-Lozano K, et al. Diabetes gestacional: implementación de una guía para su detección en la atención primaria de salud Implementation of a clinical guideline for detection of gestational diabetes in primary care. Vol. 147, Rev Med Chile. 2019.
5. Cabrera Fernández S, Martín Martínez MD, De Francisco Montero C, Gabaldón Rodríguez I, Vilches Arenas Á, Ortega Calvo M. Modelos predictivos de diabetes gestacional, un nuevo modelo de predicción. Medicina de Familia SEMERGEN. 2021 Nov;47(8):515-20.
6. Gonçalves Viana Reis M, Hernandes Fernandes Vivan R, de Almeida Gualtieri K. Diabetes mellitus gestacional: aspectos fisiopatológicos materno-fetais gestational diabetes mellitus: maternal-fetal pathophysiological aspects. Terra & Cult.
7. Pablo Quintero Paredes P, Astorga B, del Río P. Factores de riesgo asociados a la diabetes mellitus gestacional Risk Factors Associated with Gestational Diabetes Mellitus [Internet]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252022000100004
8. Vázquez Martínez VH, Martínez Bautista H, Loera Morales JI, Camarillo Coronado JD. Risk factors associated with gestational diabetes in the northern region of Mexico. Atencion Primaria Practica. 2023 Apr 1;5(2).
9. Montagnana M, Danese E, Lippi G. The current and future role of laboratory medicine for diagnosing gestational diabetes mellitus. J Lab Precis Med. 2020 Jan;5:2-2.
10. Médico I, Alejandrina Vásquez-Morán BI, Johanna Zurita-Desiderio III M, Mariana Díaz-Soledispa MI. Ciencias de la Salud Artículo de Investigación Cuidados de enfermería en pacientes con diabetes gestacional Nursing care in patients with gestational diabetes Cuidados de enfermagem em doentes com diabetes gestacional. 2022;8:91-106. Available from: <https://dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/article/view/2915>
11. Prado Herrera MF, Guerrero-Aguilar AS, Alatrística-Gutiérrez-Vda. Bambarén M del S, Vela-Ruiz JM, Lama-Morales RA. Diabetes gestacional: Impacto de los factores de riesgo en Latinoamérica. Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal. 2023 May 24;12(1):33-43.
12. Caiafa J, Enrique P, López V. Anthropometric clinical evolution of patients with a history of gestational diabetes. Central Hospital of Maracay. Aragua State, Venezuela 2018. Angel Pacheco Ministerio del Poder Popular para la Salud, Venezuela. Ramón Ochoa Ministerio del Poder Popular para la Salud, Venezuela. Revista Salud y Bienestar Colectivo Enero-Mayo, 2022 [Internet]. 6(1). Available from: <https://revistasaludybienestarcolectivo.com/index.php/resbic/article/view/170>
13. Del Rosario Plua VM, Lino Peñafiel ED, Moreira Quijije JX, Durán Pincay YE. Prevalencia asociada a la diabetes gestacional a nivel latinoamerica. MQRInvestigar. 2023 Mar 9;7(1):2582-95.
14. Padoan A. Laboratory tests to monitoring physiological pregnancy. J Lab Precis Med. 2020 Jan;5:7-7.
15. Standards of Care in Diabetes-2023. 2023; Available from: <https://diabetesjournals.org/care>
16. Potter JM, Hickman PE, Oakman C, Woods C, Nolan CJ. Strict Preanalytical Oral Glucose Tolerance Test Blood Sample Handling Is Essential for Diagnosing Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2020 Jul 1;43(7):1438-41.

17. Arencibia Yamilé, Piloto Ignacio, Gonzáles Arcelia, Bello Merien. cmh192c. 2019;
18. Palau F. Biomarcadores y medicina personalizada en las enfermedades raras. Arbor. 2018 Nov 30;194(789):465.
19. Lorenzo-Almorós A, Hang T, Peiró C, Soriano-Guillén L, Egido J, Tuñón J, et al. Predictive and diagnostic biomarkers for gestational diabetes and its associated metabolic and cardiovascular diseases. Vol. 18, Cardiovascular diabetology. NLM (Medline); 2019. p. 140.
20. Calero Rojas M, Jurado Roger A, Gutiérrez Grúa M, de la Peña Carretero L, Romero Sotomayor V, López Braos J, et al. Mejora del protocolo de cribado de diabetes gestacional: estudio de validación diagnóstica. Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio. 2021 Mar 10;2(1):97-107.
21. Jamieson EL, Dimeski G, Flatman R, Hickman PE, Ross Dallas Jones G, V Marley J, et al. Oral glucose tolerance test to diagnose gestational diabetes mellitus: Impact of variations in specimen handling. Clin Biochem. 2023 May 1;115:33-48.
22. Párraga Maryuri, Vera Delia, Rodríguez Dennys. Test de O'Sullivan Precisión diagnóstica en la diabetes gestacional. Actualización bibliográfica. 2021;
23. Ramírez X. Actualización de Enfoque Diagnóstico de Diabetes Gestacional: Test O'Sullivan vs Test Tolerancia de Glucosa. LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades. 2023 Apr 15;4(1).
24. Du X, Dong Y, Xiao L, Liu GH, Qin W, Yu H. Association between retinol-binding protein 4 concentrations and gestational diabetes mellitus (A1GDM and A2GDM) in different pregnancy and postpartum periods. Ann Transl Med. 2019 Sep;7(18):479-479.
25. Kansu-Celik H, Ozgu-Erdinc AS, Kisa B, Findik RB, Yilmaz C, Tasci Y. Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester: comparison of maternal fetuin-A, N-terminal proatrial natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, and fasting glucose levels. Arch Endocrinol Metab. 2019 Apr 15;
26. Dinesen S, El-Faitarouni A, Frisk NLS, Sørensen AE, Dalgaard LT. Circulating microRNA as Biomarkers for Gestational Diabetes Mellitus—A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Mol Sci. 2023 Mar 24;24(7):6186.
27. Tutar D, Çintesun FNİ, Günenç O, Çetinkaya ÇD. The association of interleukin-6, interleukin-27, and body roundness index with gestational diabetes mellitus. J Obstet Gynaecol (Lahore). 2022 Aug 18;42(6):1728-33.
28. Olmos P, Martelo G, Reimer V, Rigotti A, Busso D, Belmar C, et al. La hipótesis de Pedersen no es suficiente: Otros nutrientes además de la glucosa explicarían la macrosomía fetal en pacientes diabéticas gestacionales con sobrepeso y buen control glicémico. Rev Med Chil. 2013 Nov;141(11):1441-8.
29. Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. Endocr Rev. 2022 Sep 26;43(5):763-93.
30. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes. 1964;13:278-85.
31. Frías-Ordoñez JS, Pérez-Gualdrón CE, Saavedra-Ortega DR. Diabetes mellitus gestacional: una aproximación a los conceptos actuales sobre estrategias diagnósticas. Revista de la Facultad de Medicina. 2016 Oct 1;64(4):769.
32. Ferrara A, Hedderston MM, Quesenberry CP, Selby J V. Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus Detected by the National Diabetes Data Group or the Carpenter and Coustan Plasma Glucose Thresholds. Diabetes Care. 2002 Sep 1;25(9):1625-30.
33. Sermer M, Naylor CD, Farine D, Kenshole AB, Ritchie JW, Gare DJ, et al. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. A preliminary review. Diabetes Care. 1998 Aug;21 Suppl 2:B33-42.

34. Organización Mundial de la Salud OMS. Diabetes. 2017 [cited 2023 Dec 18]; Available from: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes#:~:text=La%20diabetes%20gestacional%20se%20diagnostica,trav%C3%A9s%20de%20los%20s%C3%ADntomas%20informados.&text=La%20intolerancia%20a%20la%20glucosa,la%20normalidad%20y%20la%20diabetes.>
35. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases NHI. Definición y hechos de la diabetes gestacional. 2017 [cited 2023 Dec 18]; Available from: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/diabetes/informacion-general/que-es/gestacional/definicion-hechos#:~:text=La%20diabetes%20gestacional%20puede%20aumentar,m%C3%A1s%20adelante%20en%20la%20vida.>
36. Guillen AM. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia Diabetes Pregestacional. 2022.
37. González-Espinosa LG, Quintal-Ortiz IG, Nakazawa-Ueji YE, Villarreal-Ku JD, Alonso-Salomón LG, López-Briceño IA, et al. Revista ALAD. Alad. 2022 Nov 11;12(2).
38. Ulloa A., Pérez W., Plaza C., Echeverría C. CR GA07 criterios generales R02 para la acreditación de laboratorios clínicos según la norma ISO [Internet]. 2022. Available from: www.acreditacion.gob.ec
39. Ministra de Salud Pública. Lineamientos técnicos para manejo de muestras biológicas y químicas. 2017 [Internet]. Available from: www.lexis.com.ec
40. Jiménez Josefa Moral, Fernández Eduardo Mesa, Conde María África. Nure Investigación No 54-2-Septiembre-Octubre 2011. 2011.
41. Martínez Soledad, López José, Hijano Salomé, Orgaz Tomás, Díaz Jacobo. actualzFasePreanalitica. 2007;
42. Westgard J, Mercapide L, Sáez A, Porras A, Martínez Ó, Amaya E, et al. Cómo garantizar la calidad analítica Resumen [Internet]. Vol. 57, Rev Mex Patol Clin. 2010. Available from: www.medigraphic.org.mxhttp://www.medigraphic.com/patologiaclinica
43. Espinoza E, Rodríguez J, Martínez I, Zapata J. Servicio de Acreditación Ecuatoriano Validación de métodos [Internet]. 2018. Available from: www.acreditacion.gob.ec
44. Moráis A, Lama RA. Utilidad de los exámenes bioquímicos en la valoración del estado nutricional. Anales de Pediatría Continuada. 2009 Nov;7(6):348-52.
45. Spinreact. Determinación cuantitativa de glucosa. 2022.
46. Sujatha Mahadevarao Premnath, Muhamad Zubair . Metodos de electroquimioluminiscencia. 2023;
47. Merck. Aplicaciones de la reacción en cadena la polimerasa (PCR). 2023 [Internet]. [cited 2023 Dec 18]; Available from: <https://www.sigmaaldrich.com/EC/es/applications/genomics/pcr>
48. Bertil Magnusson, Ulf Örnemark. The fitness for purpose of analytical methods : a laboratory guide to method validation and related topics. 2016. 70 p.
49. Wanner. Norma Internacional Traducción oficial Official translation Traduction officielle [Internet]. 1704. Available from: www.iso.org
50. Westgard JO, Barry PL, Ehrmeyer SS, Plaut D, Quam EF, Statland BE, et al. Prácticas Básicas de Control de la Calidad 3 a Edición Capacitación en Control Estadístico de la Calidad para Laboratorios Clínicos Con contribuciones de.
51. Pineda Daniel, Prada Enrique, Prieto Santiago. Laboratory Medicine at a glance. 2014;
52. Organización Internacional de Normalización. ISO 15189. 2022 [cited 2023 Dec 18]; Available from: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:15189:ed-4:v1:es:fn:3>
53. Karami M, Mousavi SH, Rafiee M, Heidari R, Shahrokhi SZ. Biochemical and molecular biomarkers:

unraveling their role in gestational diabetes mellitus. Vol. 15, Diabetology and Metabolic Syndrome. BioMed Central Ltd; 2023.

54. Marco Andrango. Instituto Ecuatoriano de Normalización Laboratorios Clínicos. requisitos particulares relativos a la calidad y la competencia. segunda edición medical laboratories-particular requirements for quality and competence. second edition. 2022.

55. Vega P, Guzmán A. Interleukina - 6 (determinación cuantitativa).

56. Reyna-Villasmil E, Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Torres-Cepeda D, Santos-Bolívar J. Fetuina-A plasmática en pacientes con preeclampsia y gestantes normotensas sanas. Perinatol Reprod Hum. 2017 Sep;31(3):119-23.

57. Castro-Castro MJ, Sánchez-Navarro L. Estimación de los límites de cambio (deltacheck) en el laboratorio clínico. Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio. 2021 Aug 4;2(3):424-31. Ricós C, Perich C, Doménech M, Fernández P, Biosca C, Minchinela J, et al. Variación biológica. Revisión desde una perspectiva práctica. Revista del Laboratorio Clínico. 2010 Oct;3(4):192-200.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

No existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Andrea Belén Miranda Sánchez.

Investigación: Andrea Belén Miranda Sánchez.

Metodología: Andrea Belén Miranda Sánchez.

Administración del proyecto: Álvaro Paul Moina Veloz.

Supervisión: Álvaro Paul Moina Veloz.

Redacción - borrador original: Andrea Belén Miranda Sánchez, Álvaro Paul Moina Veloz.

Redacción - revisión y edición: Andrea Belén Miranda Sánchez, Álvaro Paul Moina Veloz.