



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Química
Maestría en Química Clínica Diagnóstica

**“Análisis metabólico en mujeres con diabetes mellitus
gestacional”**

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de
Maestro en Química Clínica Diagnóstica

Presenta

Q.F.B. Claudia Ivonne Briones Hernández

Dirigido por:

Dra. Iza Fernanda Pérez Ramírez

Dra. Iza Fernanda Pérez Ramírez
Presidente

Dr. Eduardo Castaño Tostado
Secretario

M. en C. David Gustavo García Gutiérrez
Vocal

Dra. Karla Isabel Lira De León
Suplente

Dra. Rosalía Reynoso Camacho
Suplente

Centro Universitario, Querétaro, Qro.
Diciembre 2019
México

RESUMEN

La diabetes mellitus gestacional es un estado de hiperglucemia que se presenta en las mujeres embarazadas debido a los cambios hormonales que se desarrollan durante el periodo de gestación, lo que provoca un estado de resistencia a la insulina. La diabetes mellitus gestacional es diagnosticada de manera rutinaria en la semana 24-28 de gestación con la curva de tolerancia a la glucosa con una carga de 75 g; sin embargo, este diagnóstico es tardío, lo que incrementa el riesgo de desarrollar complicaciones maternas y fetales. Este estudio tuvo como objetivo analizar el perfil metabólico de muestras séricas obtenidas de mujeres embarazadas en el primer trimestre de embarazo, con el fin de identificar biomarcadores candidatos para el diagnóstico temprano de la diabetes mellitus gestacional. El diseño del estudio fue observacional longitudinal y comparativo, realizando el reclutamiento de 122 mujeres en el primer (11-14 semanas), segundo (24-28 semanas) y tercer (30-33 semanas) trimestre de embarazo, a las cuales se les realizó una toma de muestra sanguínea y se les aplicó una encuesta clínica en cada muestreo. Adicionalmente, en el segundo trimestre de embarazo se realizó el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional por medio de una curva de tolerancia a la glucosa de 75 g. De las 47 mujeres que terminaron el estudio longitudinal, únicamente 9 desarrollaron diabetes mellitus gestacional, lo que corresponde a una prevalencia de 19.15%. Se realizó el análisis metabólico no dirigido de los componentes séricos polares en las muestras séricas obtenidas en el primer trimestre de gestación. Se realizó el pre-procesamiento de datos (selección de aductos y alineamiento, selección y deconvolución de picos) en el software Progenesis Q1 y se realizó el análisis multivariado (análisis de componentes principales) en el paquete mixOmics del software R. Los resultados obtenidos en este estudio indican que el perfil metabólico sérico no permitió la discriminación entre las mujeres sanas y las mujeres con diabetes mellitus gestacional en el primer trimestre de embarazo, por lo que el presente proyecto no logró la propuesta de candidatos a biomarcador para el diagnóstico oportuno de la diabetes mellitus gestacional.

Palabras clave: Diabetes mellitus gestacional, biomarcadores, metabólica.

Abstract

Gestational diabetes mellitus is a state of hyperglycemia that occurs in pregnant women due to hormonal changes developed during the gestation period, leading to insulin resistance. Gestational diabetes mellitus is routinely diagnosed on week 24-28 of pregnancy with a glucose tolerance curve of 75 g; However, this diagnosis is considered late, increasing the risk of developing maternal and fetal complications. This study aimed to analyze the metabolomic profile of serum samples obtained from pregnant women in the first trimester of pregnancy to identify biomarker candidates for the early diagnosis of gestational diabetes mellitus. The study design was observational, longitudinal, and comparative, 122 women were recruited in the first (11-14 weeks), second (24-28 weeks) and third (30-33 weeks) trimester of pregnancy. A blood sample and clinical parameters were obtained in each sampling time. Additionally, the diagnosis of gestational diabetes mellitus was carried out through a glucose tolerance curve of 75 g in the second trimester of pregnancy. From the 47 women who finished the longitudinal study, only 9 women developed gestational diabetes mellitus, which corresponds to a prevalence of 19.15%. The non-targeted metabolomic analysis of the polar serum components was performed in the serum samples obtained in the first trimester of pregnancy. Data pre-processing (adduct selection and peak alignment, selection, and deconvolution) was performed in the Progenesis Q1 software and multivariate analysis (principal component analysis) was performed in the mixOmics package of the R software. The results obtained with this study showed that the serum metabolomic profile did not allow the discrimination between healthy women and women with gestational diabetes mellitus in the first trimester of pregnancy. Therefore, this project did not achieve the proposal of biomarker candidates for the early diagnosis of gestational diabetes mellitus.

Keywords: Gestational diabetes mellitus, biomarkers, metabolomics.

Índice

DEDICATORIAS	iii
ÍNDICE GENERAL	v
ÍNDICE DE CUADROS	viii
ÍNDICE DE FIGURAS	ix
1. Introducción	11
2. Antecedentes	13
2.1. Diabetes mellitus	14
2.1.1. Diabetes mellitus tipo 1	14
2.1.2. Diabetes mellitus tipo 2	14
2.1.3. Otros tipos específicos de diabetes mellitus	15
2.1.4. Diabetes mellitus gestacional	15
2.1.4.1. Consecuencias de la diabetes mellitus gestacional	16
2.1.4.2. Fisiopatología de la diabetes mellitus gestacional	18
2.1.4.3. Alteraciones celulares y resistencia a la insulina	20
2.1.5. Diagnóstico de la diabetes mellitus gestacional	22
2.1.6. Desventajas de diagnóstico de la diabetes mellitus gestacional	25
2.1.7. Predictores bioquímicos de la temprana gestación para diabetes mellitus gestacional	27
2.1.8. Propuestas de diagnóstico de la diabetes mellitus gestacional	28
2.2. Ciencias ómicas: un nuevo enfoque	30
2.2.1. Metabolómica	31
3. Hipótesis	34
4. Justificación	35
5. Objetivo general	36
5.1. Objetivos específicos	36
6. Metodología	37
6.1. Diseño de la investigación	37
6.2. Diseño muestral	37
6.2.1. Definición del universo	37
6.2.2. Tamaño de la muestra	37

6.2.3. Reclutamiento	37
6.2.4. Criterios de Inclusión	38
6.2.5. Criterios de exclusión	38
6.2.6. Criterios de eliminación	38
6.2.7. Definición de unidades de observación	39
6.2.8. Definición de unidades de medidas	39
6.3. Evaluación de medidas antropométricas	40
6.4. Toma de muestras biológicas	41
6.4.1. Diagnóstico de diabetes mellitus gestacional	41
6.4.2. Análisis de química clínica	42
6.4.2.1. Determinación de la concentración de glucosa	42
6.4.2.2. Determinación de la concentración del perfil lipídico	42
6.4.3. Análisis metabólico	43
6.5. Análisis de perfil metabólico	44
6.6. Procesamiento de datos y análisis estadístico	46
7. Resultados y discusión	
7.1 Reclutamiento de las participantes	48
7.2.- Historia clínica prenatal de las mujeres embarazadas sanas y con diabetes mellitus gestacional	48
7.3.- Parámetros bioquímicos de las mujeres embarazadas sanas y con diabetes mellitus gestacional en los tres trimestres de gestación	50
7.4.- Análisis metabólico en muestras séricas de las mujeres embarazadas sanas y con diabetes mellitus gestacional en el primer trimestre de gestación	58
8. Conclusión	60
8.1.-Limitaciones	60
8.2.- Perspectivas	61
9. Referencias	62
9. Anexos	71
Anexo A. Hoja de Presentación	71
Anexo B. Hoja de Autorización	72
Anexo C. Carta de consentimiento informado	73

Anexo E. Procedimiento de venopunción	78
Anexo F. Manejo de residuos peligrosos biológico infeccioso	80

Dirección General de Bibliotecas UAQ

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro	Título	Página
1	Criterios de diabetes mellitus gestacional en el primer trimestre según la Sociedad de Endocrinología	23
2	Criterios de la diabetes mellitus gestacional entre la semana 24 -28 de gestación según la Sociedad de Endocrinología	24
3	Estrategia de dos pasos para diagnóstico de la diabetes mellitus gestacional	25
4	Tabla de unidades de medidas	39
5	Puntos de corte del índice de masa corporal para la estimación del sobrepeso y obesidad en mujeres	40
6	IMC para embarazadas	40
7	Estrategia de dos pasos para el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional	42
8	Condiciones de gradientes para el UPLC	44
9	Historia clínica de las mujeres embarazadas sanas y con diabetes mellitus gestacional	49
10	Parámetros bioquímicos de las mujeres embarazadas sanas y con diabetes mellitus gestacional en los tres trimestres de gestación	51

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Título	Página
1	Resumen de los mecanismos potenciales para la resistencia a la insulina en el músculo esquelético durante el embarazo en la diabetes gestacional	21
2	Alineamiento de datos	45
3	Selección de picos	45
4	Deconvolución de picos	46
5	Razones de deserción de las participantes del estudio	48
6	Comportamiento de los niveles séricos de glucosa en mujeres sanas (A) y con diabetes mellitus gestacional (B) en el primer, segundo y tercer trimestre de gestación.	53
7	Comportamiento de los niveles séricos de triglicéridos en mujeres sanas (A) y con diabetes mellitus gestacional (B) en el primer, segundo y tercer trimestre de gestación.	54
8	Comportamiento de los niveles séricos de VLDL en mujeres sanas (A) y con diabetes mellitus gestacional (B) en el primer, segundo y tercer trimestre de gestación.	55
9	Comportamiento de los niveles séricos de LDL en mujeres sanas (A) y con diabetes mellitus gestacional (B) en el primer, segundo y tercer trimestre de gestación.	55
10	Comportamiento de los niveles séricos de HDL en mujeres sanas (A) y con diabetes mellitus gestacional (B) en el primer, segundo y tercer trimestre de gestación.	56
11	Análisis de componentes principales (PCA) de las variables bioquímicas de mujeres sanas y con diabetes mellitus gestacional en el primer trimestre de gestación.	57
12	Análisis de componentes principales (PCA) de las variables bioquímicas de mujeres sanas y con diabetes mellitus gestacional en el segundo trimestre de gestación.	57

13	Análisis de componentes principales (PCA) de las variables bioquímicas de mujeres sanas y con diabetes mellitus gestacional en el tercer trimestre de gestación.	58
14	Análisis discriminante (PLS-DA) del perfil metabólico sérico de mujeres sanas y con diabetes gestacional en el primer trimestre de gestación	59

Dirección General de Bibliotecas UAQ

DEDICATORIAS

Esta tesis va dedicada primeramente a Dios que me permitió llegar a donde estoy parada hoy.

A la Universidad Autónoma de Querétaro, Facultad de Química y al Posgrado de Maestría de Química Clínica Diagnóstica por abrirme las puertas y confiar en mis capacidades para enseñarme a ser una mejor profesionista.

Al CONACYT (Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología) por brindarme su apoyo estos dos largos años, ya que sin su ayuda no estaría donde estoy.

A mis padres, los seres que más amo, ya que siempre me impulsan a ser una mejor persona y una mejor profesionista, gracias por todo su cariño y amor, sin ustedes no sería la química que soy en estos momentos.

A mi hermano, ese ser humano que me llena de luz, que sus consejos siempre me ayudan para mejorar, gracias por tus regaños y risas en esta larga travesía.

A mis maestros que sin ellos no estaría concluyendo ésta maestría, gracias Dra. Iza por confiar en mí desde el primer instante que estuve en el propedéutico, tu apoyo fue indispensable en esta larga travesía, gracias por permitirme vivir tantas experiencias estos dos años, siempre estaré agradecida contigo por tanto apoyo, tienes todo mi cariño y respeto; Profe David, usted siempre fue un ángel de la guarda para mí, siempre apoyándome en todo momento, de verdad que personas como usted hay pocas, siempre estaré eternamente agradecida con usted, tiene todo mi cariño y respeto; a mis sinodales Dra. Karla, Dra. Rosalía y Dr. Castaño sus comentarios siempre fueron los mejores ya que me ayudaban a mejorar en cada presentación y así estar parada hoy graduándome, los respeto mucho.

A mis amigos, Itcel, fuiste un gran apoyo, siempre estás ahí cuando más te necesité, eres un ángel que llegó a mi vida a darle sentido, eres una amiga sincera, gracias por aguantar mis nervios, corajes y risas; Ramón, otro ángel de la guarda, muchos años de conocernos hace que te agradezca tu apoyo infinito, tus sabios consejos que siempre tenías la razón de todo, eres un amigo fiel, juntos hasta el final; mi Berna y mi Ari gracias por brindarme su apoyo infinito siempre; Comadre y mi ahijado les agradezco su paciencia de no tenerme cerca y su cariño; Chiquis mi psicóloga gracias por siempre escucharme.

A mis compañeras de maestría, Sandra, una gran amiga que siempre me apoyo en las buenas y en las malas a lo largo de ésta travesía, podría decir que se volvió en una amiga para mí. Silvia y Chio gracias por todas las vivencias me las llevo en el corazón.

Simplemente le doy gracias a la vida por permitirme vivir ésta bonita experiencia.

1. Introducción

La diabetes mellitus gestacional se caracteriza por un estado de hiperglucemia que se desarrolla durante el embarazo, presentando valores inferiores a los establecidos para diagnosticar la diabetes en una situación convencional. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la diabetes mellitus gestacional tiene una incidencia que va del 3 al 10% a nivel mundial, mientras que en México se registra una incidencia que va de 8.7 a 17.7% (IMSS, 2016; OMS, 2017). La diabetes mellitus gestacional es de gran interés para las autoridades sanitarias, ya que promueve el desarrollo de diversos efectos adversos maternos, fetales y neonatales, cuyo riesgo aumenta en función de la glucemia materna. Asimismo, el desarrollo de diabetes mellitus gestacional está asociado con un incremento en el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo II después del embarazo.

La OMS y la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) recomiendan el diagnóstico de la diabetes mellitus gestacional de acuerdo a las siguientes estrategias (Arango *et al.*, 2017):

- Estrategia de un paso: prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 gramos (PTOG-75 g).
- Estrategia de dos pasos: tamizaje con carga oral de 50 g de glucosa (PTOG-50 g), seguida de confirmación con una prueba de tolerancia oral a la glucosa con 100 gramos (PTOG-100 g).

El uso de cargas orales de glucosa como prueba diagnóstica de la diabetes mellitus gestacional presenta diversas desventajas, tales como alteraciones transitorias en aminoácidos esenciales (Bentley-Lewis *et al.*, 2015) y efectos secundarios adversos como náuseas, mareo, vómito, cefalea y diarrea (Martinez-Collado *et al.*, 2003). Asimismo, la prueba diagnóstica de la diabetes mellitus gestacional se realiza entre las semanas 24 y 28 de gestación en mujeres aparentemente sanas (IMSS, 2016). Lo anterior representa un diagnóstico tardío, lo que podría verse reflejado en un desarrollo inadecuado del feto, así como en un incremento en el riesgo de que el bebé nazca con peso y talla elevada (macrosamía)

y que la mujer desarrolle diabetes mellitus tipo 2 tras 5 años después de haber finalizado el embarazo. En mujeres con factores de riesgo, tales como edad avanzada y sobrepeso u obesidad, el diagnóstico de diabetes gestacional se realiza entre las semanas 10 y 12 de gestación.

Se han propuesto herramientas de diagnóstico temprano, alternas a la prueba estándar, sin embargo, carecen de bajo poder predictivo y baja especificidad, es por ello que en la actualidad existe un gran avance para la identificación y medición de diversas moléculas, ésta evolución le es mejor conocida como “ciencias ómicas” que conforman un campo de la biología que aplica principalmente análisis de redes que ayuda a comprender y manipular los mecanismos regulatorios, se identifican biomarcadores de utilidad diagnóstica, pronóstica y de tratamiento (Suárez-Obando; 2018), tales como metabolómica, para la identificación de biomarcadores para el diagnóstico temprano de diversas enfermedades metabólicas de origen multifactorial. En este sentido, se han identificado al ácido antranílico, alanina, glutamato, creatinina, alantoína y serina como biomarcadores séricos de la diabetes mellitus gestacional en el primer trimestre de gestación (Seymour *et al.*, 2014).

Es importante mencionar que una vez diagnosticada la diabetes mellitus gestacional, se realizan recomendaciones dietarias y actividad física, y tras quince días se realiza otra prueba diagnóstica. En caso positivo, se inicia el tratamiento farmacológico (metformina), repitiendo la prueba diagnóstica cada quince días (IMSS, 2016). Es por ello que es necesaria la identificación de biomarcadores tempranos de la enfermedad, los cuales deben considerar los cambios metabólicos que se presentan conforme avanza el embarazo.

Por lo tanto, el presente proyecto propone el análisis de una cohorte de mujeres embarazadas para llevar a cabo un análisis metabolómico en muestras séricas obtenidas en el primer trimestre de gestación, con el fin de proponer candidatos a biomarcador para el diagnóstico temprano de diabetes mellitus gestacional. En un estudio posterior, dichos metabolitos candidatos serán analizados en las muestras

séricas obtenidas en el segundo y tercer trimestre de gestación, lo que permitiría valorar su aplicación para el monitoreo de la progresión de la diabetes mellitus gestacional a lo largo del embarazo.

2. Antecedentes

2.1. Diabetes mellitus

Simplificar hoy en día el concepto de diabetes mellitus como un trastorno de la utilización de la glucosa, por una falta de insulina, nos aparta de una visión más globalizada del problema. Sin embargo, la definición, quizás es matizada como *“un grupo de enfermedades o síndromes metabólicos caracterizados por la aparición de hiperglucemia secundaria a consecuencia de defectos de la secreción de insulina, de la acción de la insulina o de ambas”*, esto centra el problema de lo que conocemos como diabetes mellitus. Además, aunque la alteración del metabolismo hidrocarbonado sea la más significativa, no podemos olvidar que el proceso también afecta al metabolismo proteico y lipídico (Koivusalo *et al.*, 2016).

En el concepto de diabetes mellitus se debe tener presente que la duración de la hiperglucemia y su gravedad son los factores más importantes en la aparición a mediano y largo plazo de complicaciones de muy diversa índole. La diabetes mellitus, se puede adjetivar como una enfermedad universal, en el sentido de que ninguna célula de nuestro organismo escapa de la alteración metabólica. Así, la falta de acción insulínica induce una mala utilización de la glucosa que da lugar, sobre todo, a la tríada clásica de poliuria, polidipsia y polifagia, pero también se presenta un espectro clínico muy amplio que puede ir desde manifestaciones puramente catabólicas como la pérdida de peso, a otras que son la consecuencia de la afectación progresiva de los diferentes órganos. La pérdida progresiva de visión, la aparición de hipertensión arterial o afectaciones isquémicas o neuropáticas de las extremidades, entre otros, son manifestaciones comunes en la diabetes mellitus (Martínez *et al.*, 2017).

Los hechos más significativos, bajo el punto de vista histórico, en la actual clasificación de la diabetes mellitus, parten del año 1979 en el que el Grupo Nacional de Datos de Diabetes (NDDG, por sus siglas en inglés) propuso la clasificación y denominación de los dos principales grupos de diabetes mellitus: (i) insulino dependientes o diabetes mellitus tipo 1; y (ii) diabetes mellitus no insulino dependientes o diabetes mellitus tipo 2. Además, se introducía, por separado, la diabetes mellitus gestacional, la intolerancia a la glucosa y un último grupo llamado “otros tipos de diabetes mellitus” (Tebar-Masso *et al.*, 2009).

En 1985, el grupo de expertos de la OMS decidió dejar Diabetes Mellitus tipo 1 y 2, y añadió la diabetes relacionada con la malnutrición. Esta clasificación fue aceptada internacionalmente hasta que en junio de 1997, tras dos años de trabajo de una comisión formada por expertos de la OMS y de la ADA, se dieron a conocer los nuevos criterios clasificatorios, los cuales quedaron reducidos a 4 grupos: (i) diabetes mellitus tipo 1, (ii) diabetes mellitus tipo 2, (iii) diabetes mellitus gestacional y (iv) otros tipos específicos de diabetes mellitus (Domínguez, 2015)

2.1.1 Diabetes mellitus tipo 1

Este tipo de diabetes mellitus se caracteriza por la deficiencia de insulina como consecuencia de la destrucción autoinmune de las células β del páncreas, por lo que requiere la administración diaria de esta hormona. Representa el 5 % de la prevalencia de diabetes mellitus y engloba a los antiguos conceptos de diabetes mellitus infanto-juvenil (Rotemberg *et al.*, 2010).

2.1.2 Diabetes mellitus tipo 2

Es el tipo de diabetes mellitus más frecuente, con una prevalencia a nivel mundial del 92% de las personas con diabetes mellitus. Patogénicamente, se caracteriza por la presencia de resistencia a la acción de la insulina, secreción de insulina defectuosa o de ambas. En el momento de diagnóstico suele haber una mezcla de ambas alteraciones y, etiológicamente, lo característico es la multifactorialidad con ausencia de destrucción autoinmune de las células β . El tratamiento de la diabetes

mellitus tipo 2 incluye la recomendación de cambios de hábitos dietarios y actividad física, así como tratamientos farmacológicos como metformina, glibenclamida e insulina (Tebar-Masso *et al.*,2009).

2.1.3 Otros tipos específicos de diabetes mellitus

Este grupo reúne una serie de situaciones clínicas con diagnóstico de diabetes mellitus que no tienen relación entre ellas y que, en general, se apartan de la frecuencia e importancia de la diabetes mellitus tipo 1 y 2 (Lopez.,2009). Por ejemplo:

- Pancreatitis
- Fibrosis quística
- Fármacos
- Anticonceptivos
- Corticoides

2.1.4 Diabetes mellitus gestacional

Está definida por la aparición de intolerancia a la glucosa e hiperglucemia de gravedad variable que específicamente no debe ser conocida antes del embarazo y debe manifestarse y ser diagnosticada durante el mismo. Esto no excluye que la paciente ya tuviese la intolerancia antes del embarazo y debe manifestarse y ser diagnosticada durante el mismo (diabetes mellitus pre-gestacional). La diabetes mellitus gestacional se diagnostica habitualmente en el segundo trimestre de la gestación y se produce cuando la secreción de insulina de las células β pancreáticas no es suficiente para contrarrestar la insulino-resistencia causada por el incremento de las hormonas placentarias (Bosh *et al.*, 2013).

La OMS estima que la diabetes mellitus gestacional tiene una prevalencia que va del 3 al 10% a nivel mundial (OMS, 2017), mientras que en México se registra una prevalencia que va del 8.7 al 17.7%. La prevalencia de diabetes mellitus gestacional varía de acuerdo a la edad en la cual ocurre el embarazo: 1.5% en menores de 19 años, 5.3% entre 19 y 35 años y de 8.5% en mayores de 35 años (IMSS, 2016). El

deseo de la mujer de tener un embarazo después de los 35 e incluso 40 años, se ha convertido por ello, en un importante fenómeno social. Los determinantes de esta modificación del patrón reproductivo pueden explicarse por los cambios culturales, sociales y económicos acontecidos en nuestra sociedad, puestos de manifiesto sobre todo en el último tercio del siglo XX. La diabetes gestacional aumenta con la edad ya que existe una mayor adiposidad (Llopis, 2007).

El envejecimiento está íntimamente ligado al fenómeno del estrés oxidativo, el aumento de radicales libres se encuentra implicado en un gran número de alteraciones relacionadas con la vejez, esto provoca la reducción en la actividad mitocondrial en aproximadamente 40%. Asimismo, la degradación de los ácidos grasos intracelulares tiene lugar en la mitocondria, por lo que la pérdida de actividad de la mitocondria produce una menor capacidad de oxidación de las grasas y con ello un aumento de lípidos intracelulares, un fenómeno que es considerado como causante de resistencia a la insulina. (Rodríguez et al, 2015).

La diabetes mellitus es la alteración metabólica desarrollada con mayor frecuencia durante el embarazo. Se ha reportado que de las mujeres que desarrollan diabetes mellitus gestacional, el 91% desarrollan alteraciones en las concentraciones de la glucosa durante la gestación, el 1% presentan diabetes mellitus tipo 1 previo al embarazo y el 8% presentan diabetes mellitus tipo 2 previo al embarazo (Bosch *et al.*, 2013)

2.1.4.1. Consecuencias de la diabetes mellitus gestacional

La mujer gestante normal mantiene glucemias plasmáticas bajas (65-75 mg/dl) entre comidas y durante el sueño, y raramente superiores a 120 mg/dL después de las comidas. Esta situación refleja la demanda de glucosa por parte del feto a través de la placenta, demanda que será mayor a medida que éste crezca. Las hormonas placentarias (estrógenos, progesterona y gonadotrofina coriónica) se elevan a lo largo del 2° y 3° trimestre y causan resistencia a la insulina, hasta el punto que las

concentraciones plasmáticas de insulina en una mujer gestante son 50% más elevadas que en las no embarazadas (Bosch *et al.*, 2013).

Si la secreción materna de insulina no es suficiente, se eleva la glucemia materna y por tanto la fetal, sobre todo en condiciones postprandiales. La hiperglucemia materna postprandial provoca una mayor secreción de insulina fetal y en consecuencia se desarrolla la macrosomía fetal; éste exceso de insulina mencionado, facilita el crecimiento fetal por medio de dos mecanismos: por un lado, se incrementa la utilización celular de la glucosa y el depósito intracelular en glucógeno, en hígado y musculo esquelético; se promueve la incorporación de aminoácidos a las proteínas, así como su síntesis, promoviendo una disminución del catabolismo proteico y lipólisis. Por otro lado, actúa como factor de crecimiento causando una hipertrofia e hiperplasia de los tejidos sensibles a su acción, lo que provoca el crecimiento exagerado del tamaño fetal (Cruz *et al.*,2008) Se considera macrosómico al recién nacido con un peso sobre el percentil 90 para su edad gestacional y/o mayor de 4Kg. Por extensión, se habla de feto macrosómico cuando en las medidas ecográficas su tamaño corresponde a una gestación mayor de la que se calcula por semanas de amenorrea. En la gestante diabética, la macrosomía ocurre en 15-45% de los casos (Bosch *et al.*, 2013).

La diabetes mellitus gestacional es un factor de riesgo para el desarrollo de diversas complicaciones en la madre y en la descendencia (García *etal.*,2010:

- *Sobre la madre durante la gestación:* desarrollo de infecciones urinarias, candidiasis vaginal, polihidramnios, estados hipertensivos durante el embarazo. En el caso de la diabetes mellitus pre-gestacional, los cambios hormonales fisiológicos del embarazo son responsables de las modificaciones en las necesidades de insulina condicionando un posible deterioro temporal del control metabólico.
- *Sobre el feto y el neonato:* la diabetes pre-gestacional se relaciona con mayor incidencia de malformaciones y/o abortos y de crecimiento intrauterino retardado en situaciones de vasculopatía materna secundaria a diabetes. En

ambos tipos de diabetes, y como consecuencia del hiperinsulinismo fetal, el feto/neonato puede presentar:

- Macrosomía (distocias, traumatismo obstétrico y aumento de la tasa de cesáreas).
- Miocardiopatía hipertrófica (afección caracterizada por un engrosamiento anormal del músculo del corazón).
- Inmadurez fetal que puede manifestarse como síndrome de distrés respiratorio (acumulación de líquido en los sacos de aire de los pulmones que no permite que el oxígeno llegue a los órganos).
- *Sobre la madre tras la gestación:* la diabetes mellitus gestacional es considerada un marcador de pre-diabetes, dada la frecuencia de desarrollo posterior de diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico tras el embarazo. Ocasionalmente, la diabetes mellitus gestacional puede ocasionar una disminución de la reserva pancreática secundaria a la destrucción autoinmune de la célula (diabetes mellitus tipo 1 latente) dando lugar posteriormente a una diabetes mellitus tipo 1.
- *Sobre la descendencia:* los niños que han sido gestados intraútero en un ambiente metabólico hiperglucémico tienen a largo plazo una mayor propensión al desarrollo de obesidad, alteraciones del metabolismo de carbohidratos y síndrome metabólico durante su infancia o en edad adulta.

Para disminuir las complicaciones de la diabetes mellitus gestacional es necesario: a) un estricto control metabólico previo a la concepción y durante todo embarazo en los casos de diabetes mellitus pre-gestacional; y b) un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado en los casos de diabetes mellitus gestacional (Torres *et al.*, 2018) .

2.1.4.2. Fisiopatología de la diabetes mellitus gestacional

El embarazo normal se considera un estado diabetogénico o de resistencia progresiva al efecto de la insulina, debido a los cambios en el patrón de secreción de la insulina y a las modificaciones en la sensibilidad a la acción de la misma.

Durante el primer trimestre y en las etapas iniciales del segundo trimestre de gestación se eleva la sensibilidad a la insulina, lo que se ha atribuido a las mayores concentraciones de estrógenos, uno de ellos es el estradiol ya que potencia este fenómeno, incrementa el depósito de energía, sobre todo en el tejido adiposo, con expansión del mismo. Sin embargo, a partir de las 24 a 28 semanas de gestación aumenta paulatinamente la resistencia a la insulina, que puede alcanzar los niveles que se observan en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (Reis *et al.*, 2019).

La progesterona es un esteroide sexual esencial, es un producto producido por la placenta durante el embarazo para mantener la gestación, como la mayoría de las hormonas sexuales. Estas se acumulan en los tejidos adiposos, se sabe que el contenido de esteroides en el tejido adiposo es diez veces mayor que en la circulación general (García, 2008).

Se ha evidenciado que la activación del fosfoinositol 3-quinasa (PI3K) y posterior a posterior activación de Akt (proteína quinasa B) a través de la vía de señalización del IRS (sustrato del receptor a insulina) son esenciales para la translocación de GLUT4 estimulada por insulina. Además, otra vía de señalización de la insulina responsable de la translocación de GLUT4 es conocida en los adipocitos. La participación de la progesterona en la fisiopatología de la resistencia a la insulina durante el embarazo, es el mecanismo molecular por el cual la progesterona afecta la señalización metabólica de la insulina, lo que lleva a la captación de glucosa en los adipocitos. La progesterona causa resistencia a la insulina por múltiples mecanismos. La progesterona suprime la ruta de la PI 3-quinasa al promover la degradación del IRS-1 y suprime la posterior fosforilación de Akt. Además, la progesterona inhibe la translocación de GLUT4 y la captación de glucosa en un paso distal a la fosforilación de Akt (Wada *et al.*, 2010)

Se ha sugerido que dicha resistencia a la insulina se debe a una combinación de adiposidad materna y los efectos desensibilizadores de varias sustancias producidas por la placenta, lo que se evidencia por el rápido abatimiento de la resistencia a la insulina a las 24 horas posteriores al parto (Al-Noaemi *et al.*, 2011). Asimismo, los cambios en la distribución y volumen del tejido adiposo aumentan

gradualmente la concentración de nutrientes conforme progresa el embarazo, lo cual contribuye al desarrollo del feto y, en consecuencia, se aumentan los niveles séricos de glucosa, aminoácidos esenciales, ácidos grasos, triglicéridos y oligoelementos. Las células β páncreáticas elevan la secreción de insulina para compensar la resistencia a la insulina del embarazo (hiperinsulinemia compensatoria), lo que origina pequeños cambios en la concentración de insulina en el curso de la gestación en comparación con los grandes cambios en la sensibilidad de la insulina (Medina *et al*, 2017).

El músculo esquelético y el tejido adiposo son los órganos que llevan a cabo la internalización de la glucosa para su metabolismo como respuesta a la actividad a la insulina. Dichos órganos desarrollan resistencia a la insulina a partir de la segunda mitad de la gestación. Durante un embarazo normal, se disminuye en un 50% el metabolismo de la glucosa mediado por insulina, lo que genera un estado de hiperglucemia. Se ha reportado que es necesario un incremento del 200% en la secreción de insulina para mantener a la mujer en un estado euglicémico. Una gran cantidad de sustancias producidas por la placenta y por los adipocitos reprograman la fisiología materna y causan este estado de resistencia a la insulina para dirigir los nutrientes hacia el feto en desarrollo, sobre todo en la segunda mitad del embarazo (Ozler *et al.*, 2017).

Existen una hormona que están involucradas en la resistencia a la insulina durante el embarazo, una de ellas es la lactógeno placentario humano (LPH) se considera una hormona contra-insulínica y de crecimiento, ésta se eleva hasta 30 veces durante la gestación provocando junto con otras reacciones la diabetes gestacional (García, 2008).

2.1.4.3. Alteraciones celulares y resistencia a la insulina

De manera normal, la insulina se une a su receptor (IR), activando su subunidad β , la que adquiere actividad de tirosinasa. Posteriormente, se activa el Sustrato del Receptor de la Insulina-1 (IRS-1), lo cual causa la activación de la Fosfoinositol

3-Quinasa (PI3K), lo que conlleva a una activación de diversas enzimas que culminan con la movilización del Transportador de Glucosa-4 (GLUT-4) hacia la membrana celular, permitiendo la entrada de la glucosa a la célula para su metabolismo (Figura 1). Las tirosinfosfatasa son enzimas que afectan la actividad del IRS-I; cuando la fosforilación de IRS-1 se da en residuos de tirosina, la cascada de señalización de insulina es activada; mientras que la fosforilación en residuos de serina y treonina inhibe su actividad (Gutiérrez-Rodelo *et al.*, 2017).

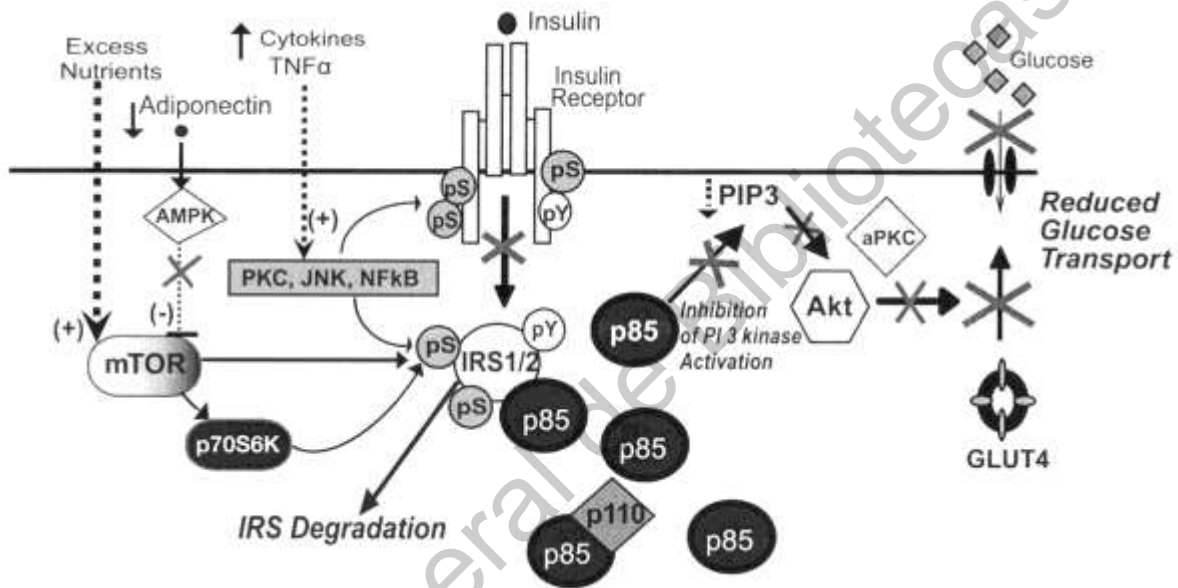


Figura 1. Resumen de los mecanismos potenciales para la resistencia a la insulina en el músculo esquelético durante el embarazo en la diabetes gestacional. Fuente: Barbour *et al.*, 2007

Se ha reportado que el Factor de Necrosis Tumoral- α (TNF- α) altera la señalización de la insulina al aumentar la fosforilación de la serina del sustrato del receptor de insulina (IRS) y disminuye la actividad de la tirosina-quinasa del receptor de insulina (IR) en tejidos periféricos, (Gutiérrez *et al.*, 2017). Asimismo, biopsias de fibras de músculo esquelético efectuadas entre las semanas 30 a 34 de gestación muestran aumento en las concentraciones de IRS-1 fosforilado en residuo

de serina en la posición 312, que aumenta hasta 60% en mujeres con diabetes mellitus gestacional (Gutiérrez *et al.*, 2017).

Las alteraciones moleculares en los adipocitos durante el embarazo han sido asociados con el receptor activados por el proliferador de peroxisomas gamma (PPAR- γ), receptor nuclear que regula la transcripción de diversos genes centrales en el metabolismo del adipocito (adiponectina, lipoproteína lipasa, proteína P-2 fijadora de ácidos grasos intracelulares y proteína no acoplada mitocondrial). Los principales factores que suprimen la actividad del PPAR- γ durante el embarazo son TNF- α y hPGH (hormona de crecimiento placentario humana) (Zamora *et al.*, 2004).

Se ha reportado que la hPGH juega un papel importante en la movilización de lípidos durante el embarazo, ya que favorece la lipólisis del tejido adiposo, incrementando la secreción de ácidos grasos libres (AGL) al torrente sanguíneo.

Los AGL favorecen el desarrollo de resistencia a la insulina vía fosforilación del ISR-1 en residuos de serina y treonina (Zamora *et al.*, 2004). Asimismo, la hPGH ha sido asociada con una reducción en la secreción de adiponectina, la cual es considerada como un sensibilizador de insulina, es un modulador importante de la acción de la insulina, pues valores reducidos se han asociado con la resistencia periférica a la insulina presente en la diabetes gestacional. La adiponectina actúa sobre una enzima clave en la regulación energética celular, la AMP cinasa (AMPK), por lo que estimula la captación de glucosa en el músculo esquelético y disminuye la gluconeogénesis hepática (Zamora *et al.*, 2004).

2.1.5 Diagnóstico de diabetes mellitus gestacional

El diagnóstico de la diabetes mellitus gestacional se realiza entre las semanas 24 y 28, utilizando alguna de las siguientes estrategias (Arango *et al.*, 2017):

- *Estrategia de un paso:* Prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 gramos (PTOG-75 g).

- **Estrategia de dos pasos:** Tamizaje con carga de 50 g de glucosa, seguida de confirmación con una prueba de tolerancia oral a la glucosa con 100 gramos (PTOG-100 g).

En el 2011, la Asociación Americana de Diabetes (ADA por sus siglas en inglés) recomendó la realización de la PTOG-75 g para el diagnóstico de la diabetes mellitus gestacional, pero desde el año 2014 la Asociación Internacional de Grupos de Estudio Diabetes y Embarazo (IADPSG por sus siglas en inglés) permite utilizar la estrategia de un paso, y los Institutos Nacionales de Salud (NIH por sus siglas en inglés) permite utilizar la estrategia de dos pasos, ya que no se han reportado datos suficientes para demostrar la superioridad de alguna de estas estrategias (Arango *et al.*, 2017). En el mismo año, 2014, la ADA recomendó ambas opciones para el diagnóstico de Diabetes Mellitus Gestacional (Chen *et al.*, 2018). Desde el año 2013, la Sociedad de Endocrinología recomienda la tamización universal para diabetes de forma temprana en la gestación (antes de la semana 13 o tan pronto como sea posible) con glucosa plasmática en ayunas, hemoglobina glicada (HbA1c) o glucosa aleatoria, utilizando los criterios convencionales para el diagnóstico de diabetes mellitus (Cuadro 1).

Cuadro 1. Criterios de diabetes mellitus gestacional en el primer trimestre según la Sociedad de Endocrinología (Botero-Arango, 2015)

PTOG-75 g	Glucosa en ayuno (mg/dL)	Glucosa aleatoria (mg/dL)	HbA1c (%)
Diabetes mellitus pre-gestacional	≥126	≥200	≥6.5
Diabetes mellitus gestacional	92-125	No aplica	No aplica

PTOG: Prueba de tolerancia oral a la glucosa.

La Sociedad de Endocrinología recomienda la realización de estudios para diabetes mellitus gestacional en la semana 24-28 de gestación en las mujeres sin diagnóstico

previo de resistencia a la insulina con la estrategia de un paso, utilizando la PTOG-75 g con los criterios de la IADPSG (Cuadro 2).

Cuadro 2. Criterios de la diabetes mellitus gestacional entre la semana 24 -28 de gestación según la Sociedad de Endocrinología (Botero-Arango,2015)

PTOG-75 g	Glucosa en ayuno (mg/dL)	Glucosa tras 1 h (mg/dL)	Glucosa tras 2 h (mg/dL)
Diabetes mellitus pre-gestacional	≥126	No aplica	≥200
Diabetes mellitus gestacional	92-125	≥180	153-199

PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa.

O'Sullivan y Mahan (1973) describieron el tamizaje de diabetes mellitus gestacional con PTOG de 50 g, y en la actualidad es el método más común de tamización con umbral diagnóstico entre 130 y 140 mg/dl sin encontrarse ensayos aleatorizados que determinen la superioridad de un punto de corte sobre otro. Con un punto de corte de 130 mg/dl tiene una sensibilidad del 90% pero con una tasa de falsos positivos de aproximadamente 25% y con un punto de corte de 140 mg/dl existe una menor tasa de falsos positivos pero también tiene una sensibilidad ligeramente menor (Arango *et al.*, 2017).

En 2012, se publicó una revisión sistemática que evaluó la aplicabilidad de la PTOG-50 g (Hartling *et al.*,2013) como primer paso en el tamizaje diabetes mellitus gestacional seguido de la PTOG-100 g donde se mostraba un umbral de 140 mg/dl, el cual presentó una sensibilidad de 74% (IC95% 0,62-0,87) y una especificidad de 77% (IC95% 0,66–0,89). En el año 2013 (Van Leeuwen *et al.*,2012) el Grupo de trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU. (USPSTF por sus siglas en inglés) publicó otra revisión sistemática con resultados similares, encontrando que a un umbral de 140 mg/dl la sensibilidad es del 70 al 88% y la especificidad del 69 al 89%, y que a un umbral de 130 mg/dl la sensibilidad es del 88 al 99% y la especificidad del 66 al 77%. Asimismo, dicha publicación evaluó la utilidad de la

glucemia en ayunas a un umbral de 85 mg/dl con una sensibilidad del 87% y una especificidad del 52%. Ambas revisiones coinciden en la utilidad de la PTOG-50 g para identificar a las pacientes con diabetes mellitus gestacional (Cuadro 3) (Blandon, 2016).

Cuadro 3. Estrategia de dos pasos para diagnóstico de la diabetes mellitus gestacional (NOM-015-SSA2-2010)

PTOG-50 g		Glucosa tras 1 h (mg/dL)			
		>140			
PTOG-100 g	Glucosa basal (mg/dL)	Glucosa tras 1 h (mg/dL)	Glucosa tras 2 h (mg/dL)	Glucosa tras 3 h (mg/dL)	
	>95	>180	>155	>140	

PTOG: Prueba de tolerancia oral a la glucosa.

2.1.6. Desventajas del diagnóstico de la diabetes mellitus gestacional

Una de las desventajas de la OGTT de 75 g desde una perspectiva clínica, es su falta de reproducibilidad, ya que se realizaron comparaciones en la OGTT en una misma paciente en un lapso de 2 a 6 semanas de distancia y se visualizó que había diferencias significativas en el estudio realizado, ésta es la razón por la que tanto la ADA como la Organización Mundial de la Salud requieren un segundo OGTT para confirmar el diagnóstico de diabetes (Davidson.,2008).

El uso de cargas orales de glucosa como prueba diagnóstica de la diabetes mellitus gestacional presenta diversas desventajas, como la alteración metabólica en la mujer. Se ha reportado que la administración de una PTOG de 75 g disminuye los niveles séricos de 20 aminoácidos, entre los que destacan glutamina, valina, leucina, serina, prolina y alanina. Dicha alteración metabólica es transitoria, tras 72

h se normalizan los niveles séricos de dichos aminoácidos; sin embargo, podría afectar el desarrollo del feto (Bentley-Lewis *et al.*, 2015).

Es importante mencionar que, en la mayoría de los casos, las mujeres presentan una condición pre-existente de resistencia a la insulina, es decir, no todas las pacientes con hiperinsulinemia y resistencia a la insulina tendrán intolerancia a la glucosa o diabetes, por lo que el desarrollo de dichas alteraciones metabólicas tras la carga oral de glucosa podría acelerar el desarrollo de la diabetes mellitus gestacional (Martínez-Collado *et al.*, 2003). Otro ejemplo, es que se compararon la tolerancia a una dieta de carbohidratos, proteínas y grasas que incluyen 50 gramos de glucosa con la carga tradicional de 50 gramos de glucosa en mujeres embarazadas. Dichos autores observaron que el 43,3% de las mujeres evaluadas sufrieron intolerancia a la glucosa, de las cuales 40% correspondieron a pacientes que ingirieron la solución de glucosa y 3.3% aquellas que consumieron la glucosa a partir de una dieta compleja. Con respecto a efectos secundarios, el 80% de las mujeres que ingirieron la solución de glucosa presentaron algún tipo de intolerancia, entre las que se incluye: náusea, mareo, vómito, cefalea y diarrea (Martínez-Collado *et al.*, 2003).

Las PTOG utilizadas para el diagnóstico de diabetes gestacional representan un diagnóstico tardío para las mujeres sin ningún factor de riesgo, siendo que la prevalencia de diabetes gestacional en estas mujeres es del 45%. Mientras que el diagnóstico en mujeres con factores de riesgo, tales como edad avanzada, sobrepeso u obesidad, presencia de diabetes mellitus previo al embarazo o diagnóstico de diabetes mellitus gestacional en embarazos previos, es realizada en el primer trimestre, y en caso de ser positiva, se realizarán PTOG cada 15 días para el monitoreo del tratamiento dietario o farmacológico, lo que afecta el desarrollo del feto e incrementa el riesgo de que la mujer desarrolle diabetes mellitus tipo 2 tras el embarazo (Rovira *et al.*, 2018).

2.1.7. Predictores bioquímicos de la temprana gestación para diabetes mellitus gestacional

La detección basada en la curva de tolerancia a la glucosa universal se emplea para identificar a las mujeres embarazadas con diabetes mellitus gestacional (DMG), ya que el tratamiento de esta afección reduce el riesgo de complicaciones asociadas. Un análisis de sangre simple y preciso que identifique a las mujeres con riesgo alto de DMG en el primer trimestre tendría el potencial de disminuir los costos y mejorar los resultados a través de la prevención o el tratamiento. Se pueden considerar como estrategias la glucosa post-carga y la hemoglobina glicada para la predicción de diabetes gestacional en el primer trimestre, sin embargo, hay que considerar los cambios dinámicos en la fisiología glucémica que se produce a lo largo de la gestación (Civantos *et al.*,2019).

La glucosa post – carga, es una carga de carbohidratos que cambia a lo largo de la gestación, las mujeres embarazadas desarrollan mayores respuestas glucémicas post prandiales a medida que avanza la gestación. A diferencia de la glucosa en ayunas, los niveles de glucosa después de la carga aumentan de 27 a 43 mg / dl entre el primer y el tercer trimestre (Powe,2017). Es probable que una glucosa anormal posterior a la carga en el primer trimestre progrese a medida que avanza el embarazo. Esto proporciona una buena justificación para la detección temprana del embarazo con un desafío de glucosa de 50 g en mujeres con factores de riesgo de DMG, según lo recomendado por el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología. Es posible que, en las mujeres con factores de riesgo, tal detección temprana se pueda realizar con una precisión razonable. Como desventaja el rendimiento de la detección temprana con una glucosa posterior a la carga en mujeres con riesgo bajo o promedio es desconocido (Powe, 2017).

La hemoglobina A1c, que se basa en la glucosilación no enzimática de la hemoglobina para estimar el promedio de glucosa en sangre a lo largo de la vida útil de un glóbulo rojo (aproximadamente 120 días), se utiliza comúnmente fuera del embarazo para diagnosticar la diabetes y controlar los efectos del tratamiento

antihiper glucémico. Durante el embarazo, la hemoglobina A1C es aproximadamente un 0,5% menos en mujeres embarazadas con tolerancia normal a la glucosa en comparación con las mujeres no embarazadas. La disminución de la hemoglobina A1C se produce entre las 10 y 20 semanas de gestación en el embarazo normal, coincidente con el aumento en la rotación de glóbulos rojos que alcanza su punto máximo en el segundo trimestre. Como tal, la hemoglobina A1C durante el embarazo puede reflejar la glucemia durante un período de tiempo más corto y puede ser menos confiable en el contexto de la variación interindividual del recambio de glóbulos rojos (Andrade *et al*, 2018).

2.1.8 Propuestas de diagnóstico de la diabetes mellitus gestacional

Se han propuesto nuevos métodos para el diagnóstico temprano de la diabetes mellitus gestacional que sustituyan el uso de las cargas orales de glucosa. Uno de ellos es la 25-hidroxivitamina D, el cual permite el diagnóstico a la semana 16 de embarazo. La vitamina D se hidroxila en el hígado produciendo 25-hidroxivitamina D, y ha sido ampliamente asociada con el mantenimiento del homeostasis de la glucosa. Se ha reportado que 33% de mujeres que desarrollaron diabetes mellitus gestacional presentaron niveles significativamente bajos de 25-hidroxivitamina D a las 16 semanas de gestación en comparación con el grupo control. El decremento en 5 ng/mL de 25-hidroxivitamina D incrementó 1.3 veces el riesgo a desarrollar diabetes mellitus gestacional. Estos resultados sugieren que dicho metabolito podría ser un biomarcador temprano de la diabetes mellitus gestacional (Aghajafari *et al.*, 2013).

Sin embargo, el poder predictivo de la 25-hidroxivitamina D para el diagnóstico temprano de la diabetes gestacional es bajo. Asimismo, dicho biomarcador presenta una baja especificidad, ya que dicho metabolito es utilizado también como indicador de deficiencia en el consumo de vitamina D (Wallace *et al.*, 2010). Debido a que durante el embarazo las mujeres presentan deficiencia en la vitamina D, incluso aun cuando se les administran suplementos dietarios de 800-1600 UI de vitamina D,

dicho biomarcador no puede ser utilizado para el diagnóstico temprano de la diabetes mellitus gestacional (Del Valle *et al.*, 2011). De igual manera, se ha propuesto la 25-hidroxivitamina D como un biomarcador para el diagnóstico oportuno de cáncer colorrectal y osteoporosis (Holick *et al.*, 2011).

Por otro lado, Rasanen *et al.* (2015) evaluaron el potencial clínico de fibronectina glucosilada, adiponectina, globulina fijadora de hormonas sexuales, lactógeno placentario y proteína C-reactiva en suero de mujeres embarazadas de 5-13 semanas de gestación como biomarcadores para la predicción de la diabetes mellitus gestacional. De acuerdo al modelamiento de regresión logística y a las curvas de ROC (Receiver Operating Characteristic), niveles elevados de fibronectina glucosilada (>120 mg/dL) representa un poder predictivo positivo del 63% de la diabetes mellitus gestacional ($p < 0.05$), con un poder predictivo negativo o de falsos negativos del 12%. Por lo que dichos autores proponen la fibronectina glucosilada del primer trimestre como un biomarcador potencial para la identificación temprana de la diabetes mellitus gestacional. Sin embargo, dicha proteína también ha sido propuesta como un biomarcador para el diagnóstico de preclampsia en mujeres embarazada (Rasanen *et al.*, 2015), por lo que no representa un biomarcador con alta especificidad a la enfermedad de interés.

Por lo que un solo candidato no es indicado para el diagnóstico de la enfermedad, así que, la propuesta de dichos candidatos a biomarcador de la diabetes mellitus gestacional es consecuencia de un enfoque basado en hipótesis, en donde los investigadores proponen un candidato a biomarcador con base en algún estudio previo de asociación o con base en algún mecanismo de acción. Sin embargo, recientemente se ha reportado que dicho enfoque puede llegar a ser limitado, ya que al evaluar solamente un candidato a biomarcador no se identifica el biomarcador con mayor predicción de la enfermedad. Es por ello, que se ha propuesto la búsqueda de biomarcadores mediante un enfoque ómico, el cual es considerado como un enfoque generador de hipótesis (McDermott *et al.*, 2013).

2.2. Ciencias ómicas: un nuevo enfoque

Los avances logrados tanto en el campo de la biología como en el campo de la bioinformática han abierto la puerta a una nueva mentalidad en la que se desarrolla una visión global de los procesos biológicos. Este concepto de globalización, se ve reflejado en el desarrollo de lo que se ha denominado como “la era ómica”. El sufijo “-oma” tiene origen latino y significa “conjunto de”. Por lo que la adición de este sufijo a diferentes estudios en biología, cubre las nuevas aproximaciones masivas en las que se está enfocando la biología recientemente (Frigolet *et al*, 2017).

El concepto de ciencias ómicas recoge aquellas disciplinas como la genómica, la proteómica, la transcriptómica, metabolómica y lipidómica. Todas ellas aportan grandes avances en el conocimiento básico de los temas biológicos. Además, suponen un enorme desarrollo en el campo del análisis de la funcionalidad celular y en sus aplicaciones biotecnológicas. Las ciencias ómicas tienen en común que se basan en el análisis de un gran volumen de datos, por lo que hacen uso de la bioinformática en la interpretación de datos (Garavito *et al.*,2017).

En las últimas décadas, el avance tecnológico ha permitido el estudio a gran escala de muchos genes, proteínas y metabolitos, permitiendo la creación de la genómica, proteómica, metabolómica, entre otras. Cada una de estas áreas ha ayudado a un mejor entendimiento de la causa de ciertas enfermedades. Además, la aplicación del conocimiento sobre las “ómicas” a la clínica podrá utilizarse para hacer un diagnóstico temprano o para prevenir el desarrollo de una enfermedad. Así, la medicina se podrá convertir en medicina personalizada, donde cada individuo llevará un tratamiento para una determinada enfermedad acorde a su información genética y a su medio ambiente (Frigolet *et al.*, 2017).

Dentro de las aplicaciones de las ciencias ómicas destacan (Garavito *et al.*,2017):

- Identificación de nuevos marcadores para el diagnóstico de enfermedades.
- Identificación de nuevos fármacos.

- Determinación de mecanismos moleculares involucrados en la fisiopatología de enfermedades.
- Análisis de rutas de transducción de señales.

2.2.1. Metabolómica

La metabolómica es la más novedosa de las ciencias ómicas, y es considerada la ómica que provee la información más funcional sobre el estado metabólico, ya que representa el último nivel ómico en un sistema biológico. Es la disciplina científica encargada de estudiar los metabolitos, que son pequeñas moléculas orgánicas que intervienen en los diferentes procesos celulares y nos revelan cómo está funcionando el metabolismo de una célula o ser vivo. Estudia los perfiles metabólicos en muestras biológicas (fluidos, tejidos, cultivos celulares, células etc.) con la finalidad de descubrir enfermedades, factores de riesgo y determinar biomarcadores (García, 2010).

En 2007, los científicos lograron completar el primer borrador del metaboloma humano. Catalogaron y caracterizaron aproximadamente 2500 metabolitos, 1200 fármacos y 3500 metabolitos derivados de la dieta que pueden encontrarse en el cuerpo humano. El metaboloma es muy dinámico, cambia ante la menor señal física o química, y debido a que son muchos los tipos de metabolitos que puede haber en una célula, también son varios los métodos que se emplean en el análisis. Para estudiar el metaboloma se necesita primero separar los metabolitos, y luego detectarlos. Para separarlos se suelen usar las técnicas de cromatografía en fase gaseosa (GC por sus siglas en inglés), cromatografía líquida de alta-resolución (HPLC por sus siglas en inglés) o de ultra-resolución (UPLC por sus siglas en inglés) o electroforesis capilar (Wanichthanarak *et al.*, 2015).

Para la detección de los metabolitos, se emplean principalmente la espectrometría de masas (MS por sus siglas en inglés) y la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (NMR por sus siglas en inglés). Aunque se usan prácticamente en forma indistinta, para algunos autores los términos metabolómica y metabonómica hacen referencia a objetivos diferentes. Mientras la metabolómica

cataloga y cuantifica a las moléculas pequeñas que se encuentran en los sistemas biológicos, la metabonómica estudia cómo cambian los perfiles metabólicos como respuesta a estrés, tales como enfermedades, tóxicos o cambios en la dieta (García, 2010).

La metabolómica ha demostrado ser prometedora en la identificación de metabolitos clave para la predicción, el diagnóstico y la vigilancia de varios trastornos metabólicos. Con respecto a la diabetes mellitus gestacional, Bentley-Lewis *et al.* (2015) realizaron un perfil metabolómico en muestras séricas de mujeres embarazadas de 18 a 40 años de edad, residentes de Estados Unidos (N=192) en el primer trimestre de gestación. Se identificó un total de 92 metabolitos séricos, de los cuales se encontró una asociación entre niveles elevados de ácido antranílico, alanina, glutamato, alantoína y serina y niveles bajos de creatinina con el desarrollo de diabetes mellitus gestacional. Asimismo, dichos autores observaron que el glutamato se correlacionó con el IMC, gravidez y paridad, mientras que la serina se correlacionó con el IMC y la paridad. Este fue el primer estudio que evalúa el potencial de los metabolitos del primer trimestre en la identificación de las mujeres en riesgo de diabetes mellitus gestacional. Sin embargo, los metabolitos propuestos presentaron bajo poder discriminante, es decir, bajo poder predictivo en comparación con la prueba diagnóstico rutinaria (Bentley-Lewis *et al.*, 2015).

Por otro lado, Seymour *et al.* (2014) realizaron un perfil metabolómico (GC-MS) en mujeres embarazadas de Nueva Zelanda (N=48) en la semana 20 de gestación. Se identificaron en total 48 metabolitos séricos, encontrando una asociación entre los niveles séricos de ácido itacónico y el desarrollo de diabetes mellitus gestacional, con una alta especificidad (razón de verdaderos negativos de 0.012). Sin embargo, dicho metabolito es considerado un marcador de inflamación (Lampropoulou *et al.*, 2016), por lo que su poder predictivo para la diabetes mellitus gestacional podría verse afectado por el cuadro agudo inflamatorio característico del embarazo.

En este sentido, únicamente existe una publicación que realiza un estudio ómico longitudinal en mujeres embarazadas. Law *et al.* (2017) analizó el perfil lipidómico (UPLC-MS) de mujeres embarazadas de 18-35 años de edad de China (N=16) en la semana 10-14 de gestación. El análisis de datos en series de tiempo por medio de Modelos Bayesianos Multivariados (MEBA por sus siglas en inglés) permitió la asociación entre niveles bajos de diversos fosfolípidos poliinsaturados y el desarrollo de diabetes mellitus gestacional. Adicionalmente, dichos fosfolípidos no se vieron afectados por la progresión del embarazo. Sin embargo, no se llevó a cabo la validación de los candidatos a biomarcador y no se consideraron metabolitos polares, puesto que el estudio se enfoca únicamente a compuestos lipídicos (Law *et al.*, 2017).

3. Hipótesis

El análisis de perfiles metabólicos de una cohorte de mujeres embarazadas en su primer trimestre de gestación (semanas 11-14) permite la identificación de biomarcadores candidatos para el diagnóstico temprano de la diabetes mellitus gestacional, debido al desarrollo de alteraciones en el metabolismo de glucosa, aminoácidos y lípidos.

Dirección General de Bibliotecas UAQ

4. Justificación

La diabetes mellitus gestacional representa un problema público de salud, que se caracteriza por el desarrollo de hiperglucemia durante el embarazo. La herramienta diagnóstica de la diabetes mellitus gestacional es la prueba de tolerancia oral a la glucosa (75 ó 100 g), la cual causa alteraciones metabólicas en la mujer, así como efectos secundarios, como náuseas, diarrea y cefalea. En mujeres aparentemente sanas, esta enfermedad es diagnosticada en las semanas 24-28 de embarazo, mientras que es diagnosticada en el primer trimestre (semanas 10-12 de gestación) únicamente en mujeres con factores de riesgo (obesidad, edad avanzada, abortos, diagnóstico previo de diabetes mellitus gestacional). Es por ello que el presente proyecto propone la identificación de biomarcadores para el diagnóstico temprano de la diabetes mellitus gestacional. Para lo cual, se realizará el análisis de perfiles metabólicos de mujeres embarazadas aparentemente sanas y con diabetes mellitus gestacional durante el primer trimestre de gestación. A largo plazo, la implementación de una herramienta diagnóstica oportuna de diabetes mellitus gestacional disminuirá el gasto del sector salud dirigido a tratamientos farmacológicos, así como intervenciones quirúrgicas tales como cesáreas, que son consecuencia del desarrollo de macrosomía debido al diagnóstico tardío o el control deficiente de esta enfermedad.

5. Objetivo General

Analizar el perfil metabólico en muestras séricas de mujeres mexicanas con diabetes mellitus gestacional.

5.1. Objetivos específicos

- Analizar los perfiles metabólicos en suero de mujeres sanas y mujeres con diabetes gestacional en el primer trimestre de gestación.
- Identificar los metabolitos que permiten la discriminación entre las mujeres sanas y las mujeres con diabetes gestacional.

Dirección General de Bibliotecas UAQ

6. Metodología

6.1. Diseño de la investigación

El estudio llevado a cabo es de tipo observacional longitudinal y comparativo, el cual fue aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Química de la Universidad Autónoma de Querétaro y por el Comité de Investigación del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer.

6.2. Diseño muestral

6.2.1. Definición del universo

La población fue conformada por mujeres mexicanas embarazadas que asisten a evaluaciones prenatales en el Hospital del Niño y la Mujer en Querétaro, Querétaro.

6.2.2. Tamaño de la muestra

Se reclutaron 122 mujeres embarazadas en su primer trimestre de gestación. El tamaño de muestra fue seleccionado por conveniencia, siendo que en estudios metabólicos previos el tamaño muestral es menor al seleccionado en el presente estudio (Law *et al.*, 2017)

6.2.3. Reclutamiento

El reclutamiento se hizo de mayo 2018 – mayo 2019 en el Hospital del Niño y la Mujer de Querétaro, Querétaro. Se presentó el proyecto a las mujeres embarazadas interesadas en participar, las cuales se encontraban en el primer trimestre de embarazo (11-14 semanas de gestación). Para facilitar el ingreso del alumno responsable del proyecto, así como del director de tesis, se contaron con carta de presentación y autorización correspondientes (Anexo A y B, respectivamente). Los voluntarios que participaron en el estudio firmaron el consentimiento informado correspondiente (Anexo C).

6.2.4. Criterios de inclusión

Mujeres mexicanas embarazadas de entre 18 a 40 años quienes asistieron a visitas prenatales en el Hospital del Niño y la Mujer en Querétaro, Querétaro.

6.2.5. Criterios de exclusión

Embarazo múltiple, diagnóstico previo de daño renal, hipertensión arterial, hepatitis B, desórdenes del sistema inmune y daño hepático.

6.2.6. Criterios de eliminación

Participantes que durante el embarazo desarrollaron o presentaron, cualquiera de las condiciones médicas mencionadas; las que decidieron cambiar de hospital, las que no regresaron a las siguientes visitas prenatales, o la que decidieron retirarse voluntariamente del estudio.

6.2.7. Definición de unidades de observación

Se realizó una encuesta para recolección de datos personales, antecedentes familiares aunados a factores de riesgo de diabetes mellitus gestacional (Anexo D). Se realizó la medición de antropométricas y se tomó una muestra de sangre para los análisis bioquímicos. Dichas encuestas y análisis fueron realizados en el primer (11-14 semanas de gestación), segundo (24-28 semanas de gestación) y tercer (30-33 semanas de gestación) trimestre de embarazo.

6.2.8. Definición de unidades de medidas

La definición de unidades de medidas se muestra en el Cuadro 4.

Cuadro 4. Tabla de unidades de medidas

Nombre	Unidades	Tipo
Edad	Años	Cuantitativa discreta
Peso	Kg	Cuantitativa continua
Talla	M	Cuantitativa continua
IMC	Kg/m ²	Cuantitativa continua
Glucemia basal	mg/dL	Cuantitativa continua
Colesterol total	mg/dL	Cuantitativa continua
Colesterol HDL	mg/dL	Cuantitativa continua
Colesterol LDL	mg/dL	Cuantitativa continua
Colesterol VLDL	mg/dL	Cuantitativa continua
Triglicéridos	mg/dL	Cuantitativa continua
OGTT Glucosa de 1 h	mg/dL	Cuantitativa continua
OGTT Glucosa de 2 h	mg/dL	Cuantitativa continua
Perfil de metabolitos	UA	Cuantitativa continua

UA: Unidades arbitrarias

6.3. Evaluación de medidas antropométricas

La evaluación antropométrica se realizó mediante la toma de medidas corporales de las participantes en estudio. Las mediciones son las siguientes (Espin,2018):

- **Peso.** La balanza será de uso clínico con sensibilidad de 0-150 kg. La participante deberá estar en ropa interior o ligera, de preferencia en ayunas, tras haber evacuado recto y vejiga. El sujeto permanecerá de pie inmóvil en el centro de la plataforma con el peso del cuerpo distribuido en ambos pies.
- **Talla.** Se tomará de pie con los talones juntos, cuidando que el mentón se ubique recogido de manera que el borde inferior de la cavidad orbitaria se encuentre en línea horizontal con la parte superior del trago de la oreja.
- **Índice de masa corporal (IMC).** Refleja una medida antropométrica más precisa y se calculará dividiendo el peso corporal en kg por el cuadrado de la altura en metros. Se estimará la presencia de sobrepeso u obesidad de acuerdo a los puntos de corte correspondientes, como es en este caso a las mujeres embarazadas se les sumará la unidad conveniente de acuerdo a la tabla de IMC para embarazadas (Cuadros 5 y 6).

Cuadro 5. Puntos de corte del índice de masa corporal para la estimación del sobrepeso y obesidad en mujeres (Organización Mundial de la Salud, OMS)

Índice de masa corporal (kg/m ²)	Categoría
< 18.5	Bajo peso
18.5 – 24.9	Peso normal
25.0 – 29.9	Sobrepeso
30.0 – 34.5	Obesidad grado I
35.0 – 39.9	Obesidad grado II
> 40.0	Obesidad grado III

Cuadro 6. Tabla de IMC para embarazadas (Organización Mundial de la Salud, OMS)

IMC	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Mes 7	Mes 8	Mes 9	Total Kg
De peso bajo (IMC<18.5)	0.5	1	1	1.5	1.5	2	2	2.5	2	14
De peso normal (IMC=18.5-24.9)	0	0.5	1	1	1	2	2	2	2	11.5

Sobrepeso(IMC >25)	0	0	0.5	1	1	1.5	1.5	2	1.5	8.5
Embarazo múltiple	0.5	1	1	1.5	2	2.5	2.5	2.5	2.5	16

6.4. Toma de muestras biológicas

En cada visita prenatal trimestral, se tomaron las muestras de sangre por punción venosa luego de un tiempo de ayuno de 8 horas, de acuerdo con la base técnica de sistema al vacío, donde se tomaron con un volumen total de sangre de aproximadamente de 5 ml en un tubo sin anticoagulante con gel separador de suero. El tiempo de espera para que la sangre coagule completamente es de aproximadamente de 30 minutos, posteriormente se centrifugó la muestra para separar el suero. Se llevó a cabo el manejo de residuos peligrosos biológico-infecciosos de acuerdo con la NOM-087-ECOL-SSA1-2002.

6.4.1. Diagnóstico de diabetes mellitus gestacional

El diagnóstico de la diabetes mellitus gestacional se realizó entre las semanas 24 y 28 de gestación a todas las participantes del estudio utilizando la estrategia de un paso de la OMS y ADA, la cual consiste en realizar la curva de tolerancia de glucosa con carga de 75 g de glucosa. Dicha prueba fue realizada en el Hospital del Niño y la Mujer como parte de los estudios prenatales.

Como primer paso para el procedimiento de diagnóstico de la diabetes mellitus gestacional, se tuvo que verificar por punción capilar (glucómetro Auto Check) que la glucosa basal se encontrara dentro de sus límites de referencia para mujer embarazada, los cuales son >95 mg/dL. Se tomó una muestra de sangre de la participante en ayuno de 8 horas siguiendo el procedimiento previamente descrito. Si la participante presenta un nivel de glucosa basal >95 mg/dL, se diagnostica como con diabetes mellitus gestacional. Si presenta un nivel de glucosa basal <95 mg/dL, se le pidió que tomara una solución que contiene 75 g de glucosa. Se tomaron muestra de sangre a los 60 y 120 min, se realizó la cuantificación de los niveles de glucosa. Si la participante presenta un nivel de glucosa en la primera hora de <180 mg/dL y en la segunda hora de <153 mg/dL se diagnosticó sin diabetes

mellitus gestacional. Si la participante presenta un nivel de glucosa en la primera hora de >180 mg/dL y en la segunda hora de >153 mg/dL se diagnosticó con diabetes mellitus gestacional (Cuadro 7).

Cuadro 7. Estrategia de un paso para el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional (NOM-015-SSA2-2010)

Prueba	Punto de corte
Glucosa basal	> 92 mg/dL
Glucosa a la 1 hora	> 180 mg/dL
Glucosa a las 2 horas	> 153 mg/dL

6.4.2. Análisis de química clínica

6.4.2.1. Determinación de la concentración de glucosa

La determinación de la concentración de glucosa se llevó a cabo con las muestras de suero recolectadas en cada visita prenatal trimestral mediante kits enzimáticos-colorimétricos de punto final (Spinreact). Se utilizará un equipo automatizado, llevando a cabo los controles de calidad correspondientes. Los resultados se reportaron en mg/d. Dicho análisis fue realizado en la Unidad de Servicios Químicos de la Facultad de Química de la Universidad Autónoma de Querétaro.

6.4.2.2. Determinación del perfil de lípidos

El perfil de lípidos se llevó a cabo en las muestras de suero recolectadas en cada visita prenatal trimestral. Se realizó la cuantificación de triglicéridos, colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL) mediante kits enzimáticos-colorimétricos de punto final (Spinreact). Se utilizó un equipo automatizado, llevando a cabo los controles de calidad correspondientes. Los resultados se reportaron en mg/dl. Dicho análisis fue realizado en la Unidad de Servicios Químicos de la Facultad de Química de la Universidad Autónoma de Querétaro.

6.4.4. Análisis metabolómico

El análisis metabolómico se llevó a cabo con las muestras de suero recolectadas en el proyecto. Se utilizó un procedimiento de extracción Bligh Dyer (Yanell *et al.*, 2018) modificado para extraer los lípidos y los metabolitos polares, la preparación de la muestra fue la siguiente: en tubos ependorff de 2 ml se agregaron 80 μL de suero, más 200 μL de cloroformo y 360 μL de metanol, el tubo se puso en el vortex por 30 segundos. Se continuó añadiéndole a la misma preparación, 200 μL de cloroformo y 200 μL de agua, se puso el tubo en el vortex por 60 segundos, para después centrifugar a 4000 rpm por 60 minutos.

Una vez centrifugada la muestra, se logra visualizar tres fases, la primera corresponde a los metabolitos separados polares, la segunda fase a las proteínas (se logra ver una capa blanca) y la tercera correspondiente a los metabolitos no polares. Con el debido cuidado se recolectaron 150 μL de la fase superior y 150 μL de la fase inferior en un mismo tubo ependorff concentraron las muestras mediante el uso de un concentrador al vacío (SpeedVac, ThermoFisherScientific) a temperatura ambiente por 24 horas. Para re-suspender la muestra, se agregó 300 μL de metanol. Se sonicaron las muestras por diez minutos, se continuó centrifugando por 10 minutos a 4000 rpm. Se tomaron 250 μL sin tocar el fondo ni paredes y se pasó a otro tubo ependorff y se centrifugó a 12 000 rpm por 10 minutos, se continuo tomando 200 μL para agregar al inserto y éste a los viales para su estudio en el UPLC.

El análisis de las muestras se llevó a cabo en un equipo de cromatografía líquida de ultra resolución (UPLC) acoplado a ionización por electrospray a presión atmosférica (ESI) y a un espectrómetro de masas de cuadrupolo-tiempo de vuelo-cuadrupolo (qTOF MS^E) (Vion, Waters Co.). Se utilizó una columna BEH C18 (2.1 x 100 mm, 1.7 μm) La temperatura de la columna fue de 35 °C y la temperatura de la muestra de 10 °C. Las condiciones de separación fueron las siguientes: fase A) agua con 0.2% de ácido fórmico más 20 mM de formato de amonio y B) isopropanol: acetonitrilo (3:1 v/v) más 0.2% de ácido fórmico más 20 mM de formato de amonio;

en condiciones de gradiente (Cuadro 8). El flujo de la fase móvil fue de 0.6 mL/ min y se utilizó un volumen de inyección de 4 μ L.

Cuadro 8. Condiciones de gradiente para el UPLC

Tiempo (min)	A (%)	B (%)
0	95	5
3	85	15
5	50	50
9	5	95
12	5	95
13	95	5
15	95	5

Se realizó la adquisición de masas utilizando el modo de Alta Definición MS^E en ionización positiva y negativa con un rango de masas de 50 a 1800 Da utilizando el modo de análisis de sensibilidad. Las condiciones del espectrómetro de masas fueron las siguientes: fuente de iones, 120 °C; gas de desolvatación, N₂ a 800 L/h a 450 °C, gas de cono, N₂ a 50 L/h; voltaje de cono, 40 V; voltaje de capilar, 4.0 kv; energía de baja colisión, 6 eV; energía de alta colisión, 15-45 eV; rango de masa de 50-120 m/z, 1 scan/ seg; modo de ionización: negativo (ESI-). Todos los análisis fueron adquiridos utilizando lock-spray para asegurar la precisión y reproducibilidad de las masas utilizando leucina-encefalina (50 pg/mol) a 10 μ L/min.

6.5. Análisis de perfil metabólico

Los resultados obtenidos del UPLC-QTOF se procesaron en el Progenesis QI (Waters Co.). Para poder procesar los datos obtenidos de la inyección de las muestras en el UPLC-QTOF, se importaron los datos al software Progenesis y se realizó el procesamiento correspondiente como se describe a continuación:

1. **Alineamiento de datos.** Para poder llevar a cabo la combinación y comparación de resultados de diferentes condiciones experimentales, se lleva a cabo la alineación de las muestras para compensar la variación entre las corridas en el cromatógrafo (Figura 2).

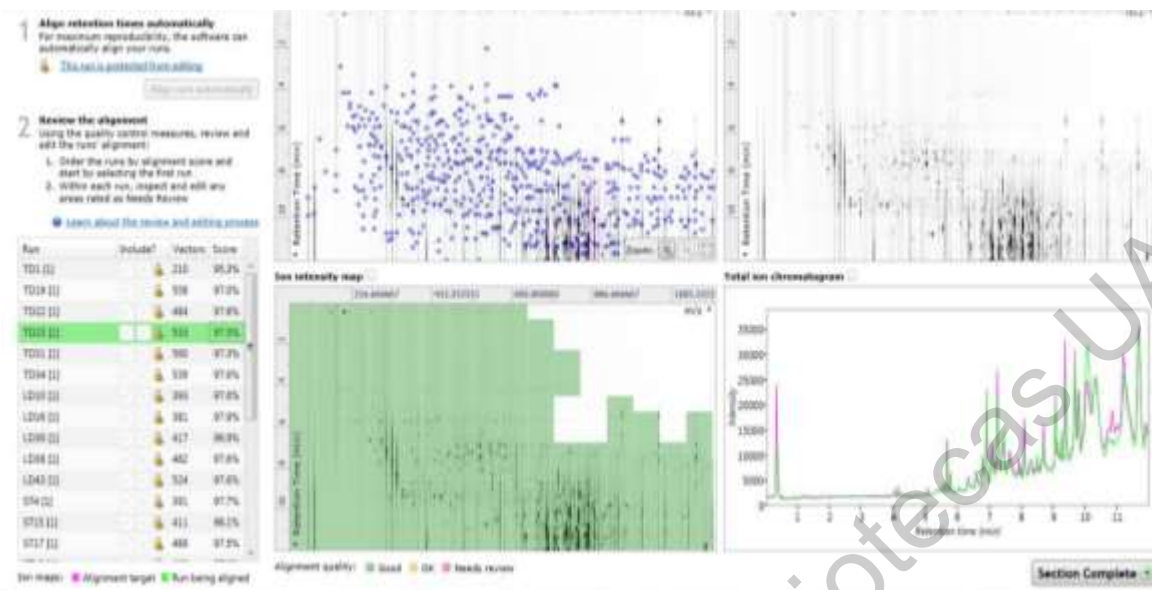


Figura 2. Alineamiento de datos

2. **Selección de picos.** El algoritmo de selección de picos provee un mapa que contiene todos los iones identificados en todas las muestras analizadas, eliminando el empalme de iones (Figura 3).

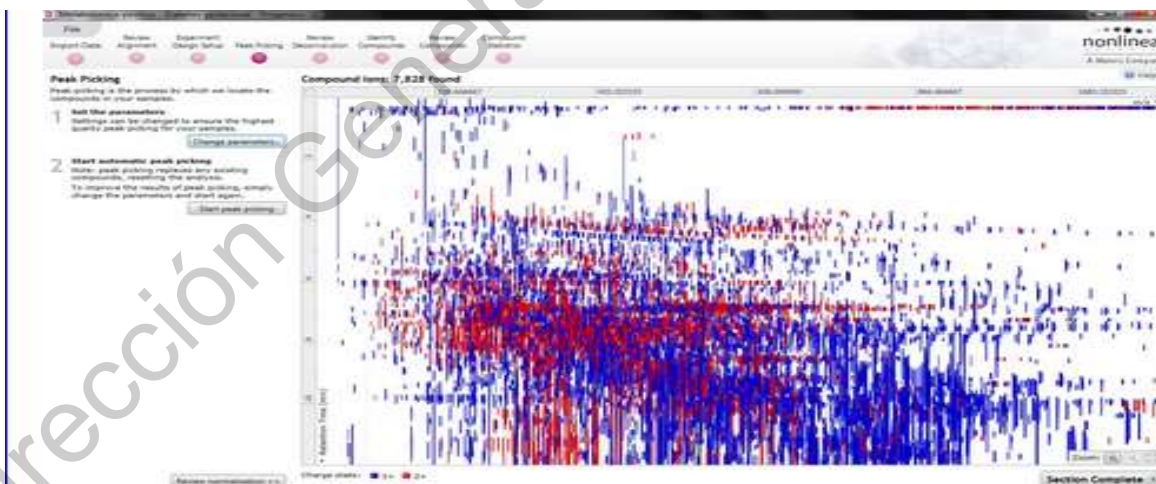


Figura 3. Selección de picos

3. **Dencovolución.** Se realiza la evaluación de cada ion detectado en el conjunto de muestras analizadas con el fin de eliminar aquellos iones que no

conjuntos de datos a la vez para investigar las relaciones entre conjuntos de datos heterogéneos (Rohart *et al*,2017).

Dirección General de Bibliotecas UAQ

7.- Resultados y discusión

7.1.- Reclutamiento de las participantes

Durante el desarrollo del estudio se reclutaron un total de 122 mujeres en el primer trimestre de embarazo (11-14 semanas de gestación) durante el periodo de mayo 2017 a mayo 2019, de las cuales únicamente 47 mujeres (38.52%) concluyeron los tres muestreos. Por lo tanto, se presentó una tasa de deserción del 61.48% (n=75) la cual fue debido a diversos factores como la dificultad de transporte al hospital, falta de interés, abortos y complicaciones en el embarazo (Figura 5).

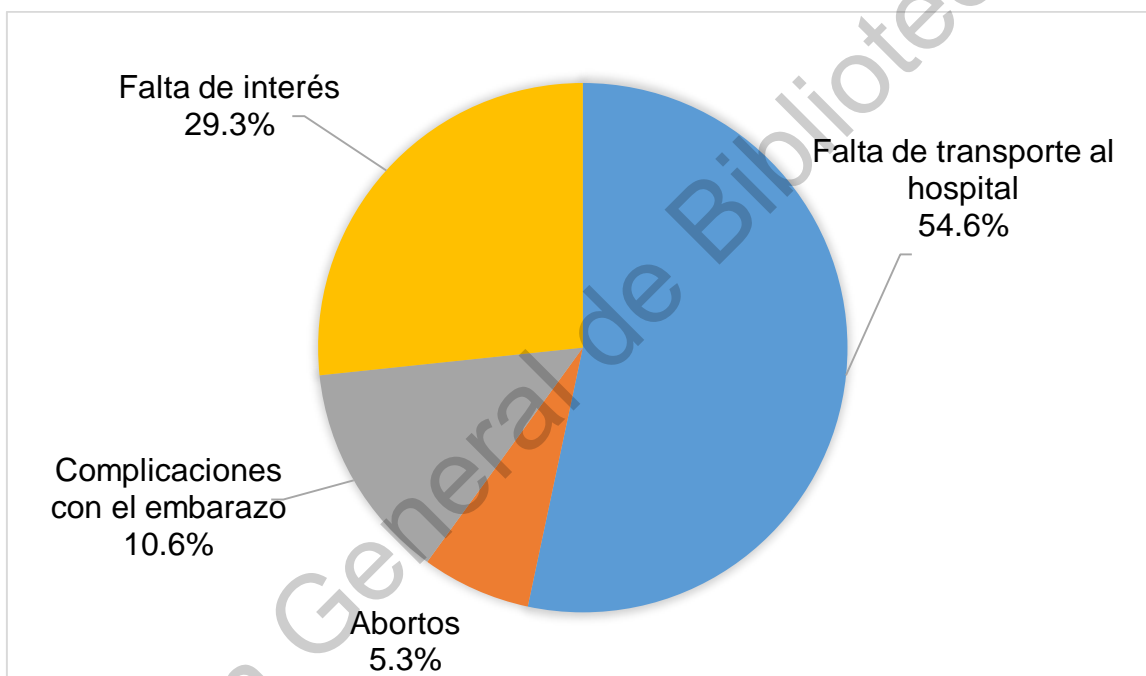


Figura 5. Razones de deserción de las participantes del estudio.

7.2. Historia clínica prenatal de las mujeres embarazadas sanas y con diabetes mellitus gestacional.

De las 47 mujeres que concluyeron el estudio, solamente nueve fueron diagnosticadas con diabetes mellitus gestacional, las restantes fueron consideradas como aparentemente sanas. En el Cuadro 9, se muestran los resultados de la historia clínica de las participantes que concluyeron el estudio.

Cuadro 9. Historia clínica de las mujeres embarazadas sanas y con diabetes mellitus gestacional.

	Mujeres sanas (n =37)	DMG (n= 10)	Significancia Valor de <i>p</i>
Edad materna (años)¹	26.0 ± 1.0	28.8 ± 1.4	0.163
IMC pre- gestacional (kg/m²)¹	26.5 ± 0.9	25.8 ± 1.7	0.697
Gravidez¹	1.94 ± 0.1(1-5)	0.96 ± 0.30(1-4)	0.0001
Partos¹	0.6 ± 0.1(0-3)	0.8 ± 0.3(0-3)	0.007
Cesáreas¹	0.1 ± 0.06(0-2)	0.8 ± 0.2(0-2)	0.547
Abortos¹	0.13 ± 0.05	0 ± 0	0.449
Diabetes gestacional previa²	0(0%)	1(10%)	0.0001
Antecedentes de familiares con diabetes²	29(78.37%)	8(80%)	0.0001

Los datos son mostrados como ¹media ± error estándar y ²n (%). Los valores de significancia (*p*<0.05) fueron obtenidos mediante la prueba de Chi-cuadrado y Wilcoxon.

Con respecto a la edad, no se observa una diferencia significativa entre ambos grupos de estudio; sin embargo, se observa que la edad media de las mujeres con diabetes mellitus gestacional es ligeramente mayor al de las mujeres sanas. Se ha reportado que la edad es un factor de riesgo para esta enfermedad (OMS, 2018).

El sobrepeso y la obesidad antes del embarazo también son considerados como factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus gestacional (*Bourdages et al, 2018*). Sin embargo, en este estudio no se observó una diferencia en el IMC pre-gestacional entre las sanas y aquellas diagnosticadas con diabetes mellitus gestacional.

Las mujeres sanas presentaron un mayor número de embarazos, pero un menor número de partos en comparación con las mujeres con diabetes mellitus gestacional

($p < 0.01$); sin embargo, no se ha reportado una asociación entre el número de embarazos y partos y el desarrollo de diabetes mellitus gestacional. Por otro lado, no se observaron diferencias significativas en el número de abortos y de cesáreas entre ambos grupos de estudio.

Con respecto a los antecedentes de diagnóstico de diabetes gestacional en embarazos previos y de familiares con diabetes mellitus, se observó una diferencia significativa entre ambos grupos ($p < 0.0001$). Cabe destacar que únicamente una mujer reportó el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional en un embarazo previo, la cual formó parte del grupo de casos (con diabetes mellitus gestacional) en este estudio. Sin embargo, es importante destacar que el 90% de las mujeres diagnosticadas con diabetes mellitus gestacional no presentaron dicho antecedente.

Por otro lado, el grupo de diabetes mellitus gestacional presentó una mayor incidencia de antecedentes familiares de diabetes mellitus; si bien, la diferencia entre ambos grupos fue baja, se observa una diferencia significativa en este parámetro. Estos resultados coinciden con lo indicado por el IMSS y otras instituciones de salud, en donde se indica que dichos antecedentes son considerados como factores predisponentes para el desarrollo de diabetes mellitus gestacional.

7.3. Parámetros bioquímicos de las mujeres embarazadas sanas y con diabetes mellitus gestacional en los tres trimestres de gestación.

En el Cuadro 10 se muestran los parámetros bioquímicos de las mujeres sanas y con diabetes gestacional en los tres trimestres de gestación. Es importante destacar que únicamente se observó una diferencia significativa en los niveles séricos de glucosa entre las mujeres sanas y las mujeres diagnosticadas con diabetes mellitus gestacional en el segundo trimestre de gestación, siendo que éstas últimas presentaron 1.13 veces más alta la glucosa sérica en comparación con las mujeres sanas. Mientras que no se observaron diferencias significativas en los parámetros del perfil de lípidos (colesterol, HDL, LDL, triglicéridos y VLDL) entre ambos grupos de estudio durante los tres trimestres de gestación.

Cuadro 10. Parámetros bioquímicos de las mujeres embarazadas sanas y con diabetes mellitus gestacional en los tres trimestres de gestación

Parámetros bioquímicos (mg/dL)	Primer trimestre			Segundo trimestre			Tercer trimestre		
	Mujeres sanas	Mujeres con DMG	Valor de <i>p</i>	Mujeres sanas	Mujeres con DMG	Valor de <i>p</i>	Mujeres sanas	Mujeres con DMG	Valor de <i>p</i>
Glucosa	83.2 ± 1.3	90.1 ± 3.7	0.075	82.2 ± 1.5	93.0 ± 4.7	0.007	80.8 ± 1.5	86.0 ± 2.7	0.052
Triglicéridos	129.4 ± 6.2	170.1 ± 24.5	0.192	190.4 ± 8.8	233.3 ± 30.0	0.310	245.9 ± 89.9	236.7 ± 33.1	0.654
VLDL	25.9 ± 1.2	35.1 ± 5.5	0.202	38.1 ± 1.74	95.8 ± 5.5	0.362	49.2 ± 2.9	52.8 ± 5.5	0.497
Colesterol	168.5 ± 4.2	166.8 ± 9.0	0.769	208.7 ± 5.3	197.1 ± 11.1	0.297	222.6 ± 6.3	216.5 ± 17.8	0.636
HDL	42.7 ± 1.5	45.7 ± 2.6	0.286	49.2 ± 1.6	46.0 ± 3.0	0.419	50.3 ± 1.6	44.7 ± 2.6	0.062
LDL	99.8 ± 3.4	86.3 ± 6.5	0.117	121.2 ± 5.1	108.0 ± 12.9	0.310	123.0 ± 6.5	119.0 ± 14.9	0.749

Todos los resultados son mostrados como media ± error estándar. Los valores de significancia en negritas indican diferencia significativa ($p < 0.05$) mediante la prueba de Wilcoxon. DMG: diabetes mellitus gestacional; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

Dirección General de Epidemiología

Con respecto a los niveles séricos de glucosa, de manera general se observa que las mujeres con diabetes mellitus gestacional presentan valores ligeramente más elevados en comparación con las mujeres sanas en los tres trimestres de gestación, a pesar de no observarse diferencias significativas en el primer y tercer trimestre.

En la Figura 6A se observa el comportamiento individual de los niveles séricos de las mujeres sanas y con diabetes mellitus gestacional. Con respecto a las mujeres sanas, no se observa una tendencia global en el comportamiento de los niveles séricos de glucosa a través del embarazo (Figura 6A). Sin embargo, es importante destacar que una paciente presenta una tendencia a incrementar sus niveles séricos de glucosa, hasta 118 mg/dL en el tercer trimestre de embarazo, lo que sugiere una alteración en el metabolismo de la glucosa. Sin embargo, de acuerdo a los criterios de diagnóstico, dicha mujer no fue diagnosticada con diabetes mellitus gestacional en el segundo trimestre de gestación.

De manera similar, no se observa una tendencia clara en la variación de los niveles séricos de las mujeres con diabetes mellitus gestacional a través del embarazo (Figura 6B). Sin embargo, se observa que algunas mujeres con diabetes mellitus gestacional presentaron una disminución en los niveles séricos de glucosa en el tercer trimestre en comparación con el segundo trimestre de gestación. Lo anterior podría estar asociada al tratamiento de la enfermedad, puesto que la diabetes mellitus gestacional es diagnosticada en el segundo trimestre de gestación, tras la cual el médico hace recomendaciones de cambios de estilo de vida (hábitos alimentarios y actividad física) y, en caso de ser necesario, tratamiento farmacológico (Dukić *et al.*, 2012).

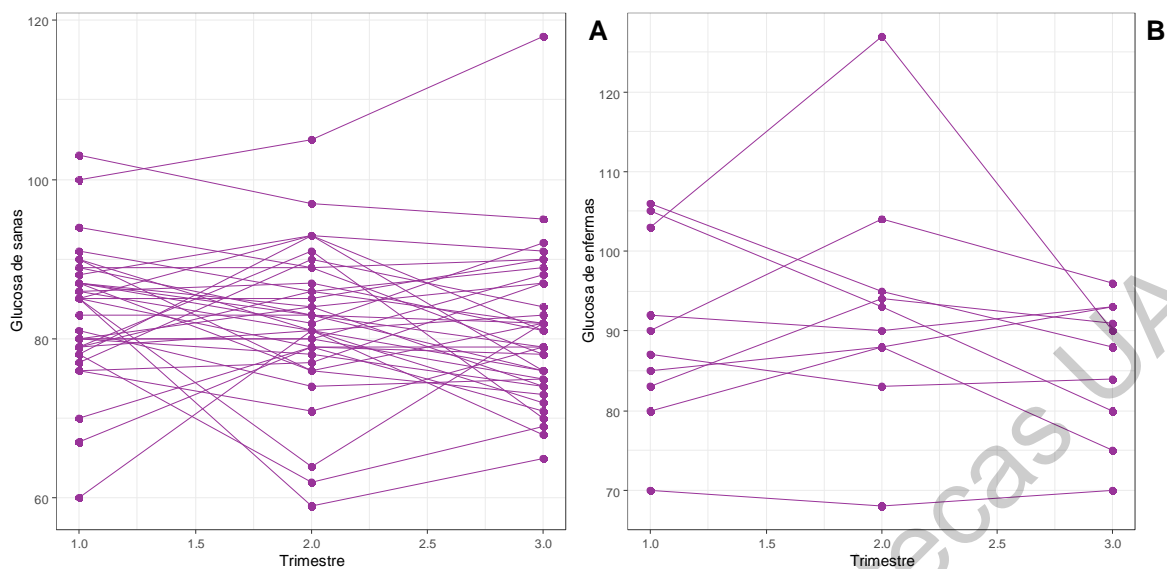


Figura 6. Comportamiento de los niveles séricos de glucosa en mujeres sanas (A) y con diabetes mellitus gestacional (B) en el primer, segundo y tercer trimestre de gestación.

Con respecto al perfil de lípidos, se ha reportado que en durante el embarazo se aumentan los niveles séricos de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos hasta en un 25 -50% por los diversos cambios asociados a la gestación (Ywaskewycz *et al.*, 2010). En las Figuras 7 y 8 se observa el comportamiento de los niveles séricos de triglicéridos y VLDL de las mujeres sanas y con diabetes mellitus gestacional durante el embarazo. Se puede observar que las mujeres sanas y con diabetes mellitus gestacional presentan un incremento en los niveles séricos de triglicéridos y VLDL en el segundo trimestre de gestación (47.1 y 37.2%, respectivamente para triglicéridos y 8.5 y 172.9%, respectivamente para VLDL). Sin embargo, no se observa una tendencia clara en el tercer trimestre de gestación para ambos parámetros.

La fase inicial del embarazo es considerada anabólica y está caracterizada por un aumento en la producción hepática de triglicéridos, mientras que el último trimestre de embarazo es referido como una etapa catabólica, donde se aumenta la liberación de los ácidos grasos desde los adipocitos debido al estímulo de la lipasa sensible a hormonas placentarias (Winkler *et al.*, 2010). Enquobahrie *et al.* (2005)

reportó que las concentraciones de triglicéridos plasmáticos en el primer trimestre de gestación son predictivas para el desarrollo de diabetes gestacional.

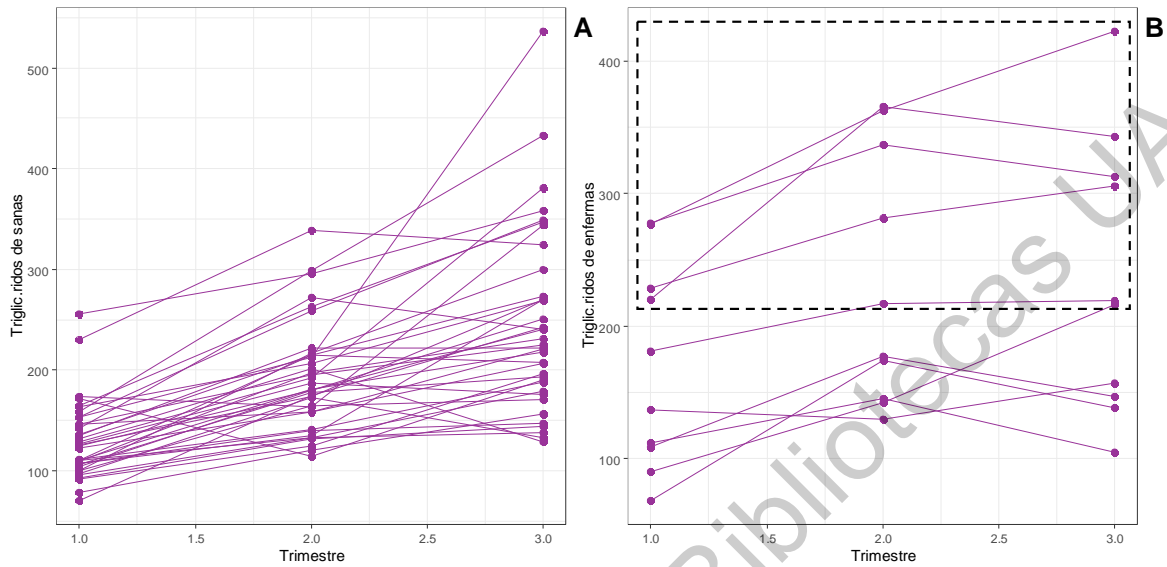


Figura 7. Comportamiento de los niveles séricos de triglicéridos en mujeres sanas (A) y con diabetes mellitus gestacional (B) en el primer, segundo y tercer trimestre de gestación.

Con respecto a los niveles séricos de colesterol, HDL y LDL, se observaron valores similares entre las mujeres sanas y con diabetes mellitus gestacional en cada trimestre de gestación (Cuadro 15). En las Figuras 9 y 10 se muestra el comportamiento individual de dichos lípidos a lo largo del embarazo. En ambos grupos de estudio se observa que los niveles séricos de colesterol, HDL y LDL tienden a aumentar conforme progresa el embarazo, lo cual coincide con lo previamente reportado por Ywaskewycz *et al.* (2010).

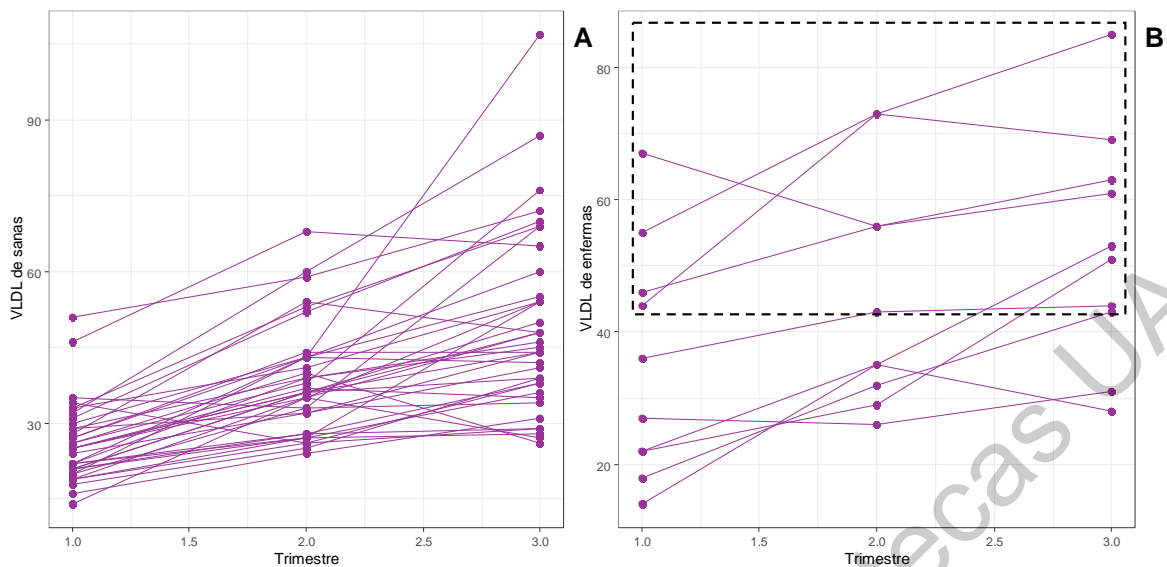


Figura 8. Comportamiento de los niveles séricos de VLDL en mujeres sanas (A) y con diabetes mellitus gestacional (B) en el primer, segundo y tercer trimestre de gestación.

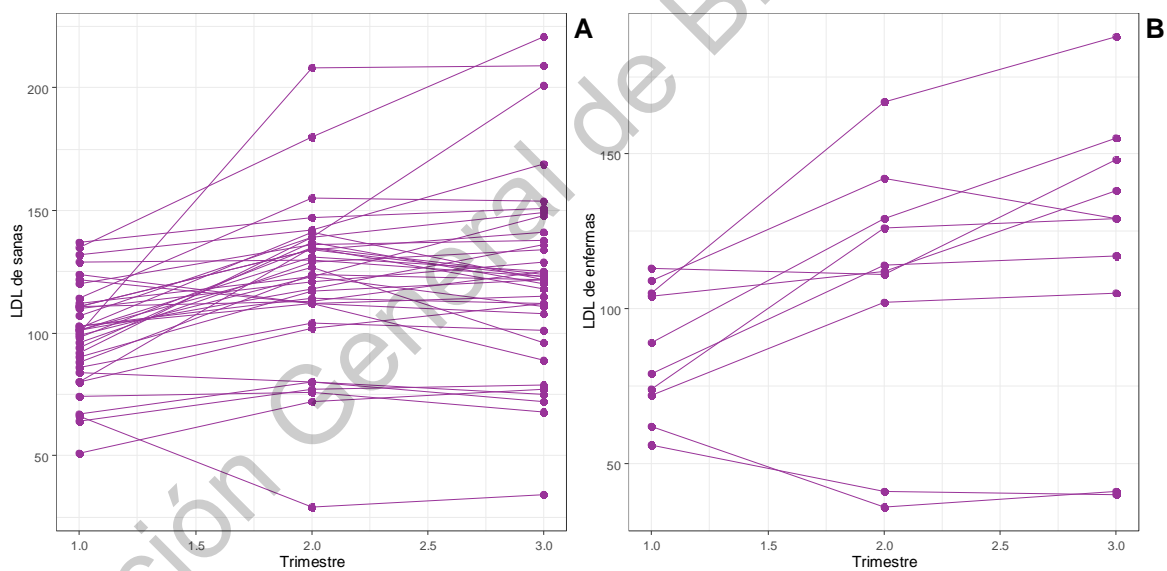


Figura 9. Comportamiento de los niveles séricos de LDL en mujeres sanas (A) y con diabetes mellitus gestacional (B) en el primer, segundo y tercer trimestre de gestación.

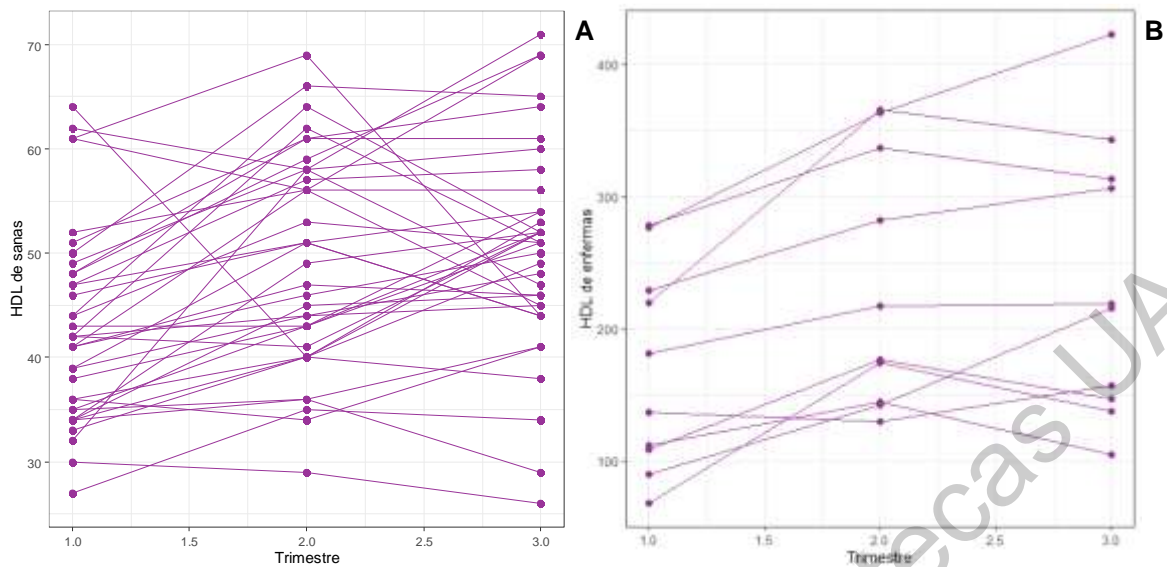


Figura 10. Comportamiento de los niveles séricos de HDL en mujeres sanas (A) y con diabetes mellitus gestacional (B) en el primer, segundo y tercer trimestre de gestación.

Con el fin de observar el comportamiento global de los parámetros bioquímicos, se realizó un análisis multivariado. En las Figura 11, 12 y 13 se presentan los gráficos de PCA de las variables bioquímicas de las mujeres sanas y con diabetes mellitus gestacional en el primer, segundo y tercer trimestre de gestación, respectivamente. Es importante destacar que no se observa una discriminación entre las mujeres sanas y las mujeres diagnosticadas con diabetes mellitus gestacional en cada uno de los trimestres de embarazo, lo que sugiere que no hay alteraciones globales en estos parámetros bioquímicos.

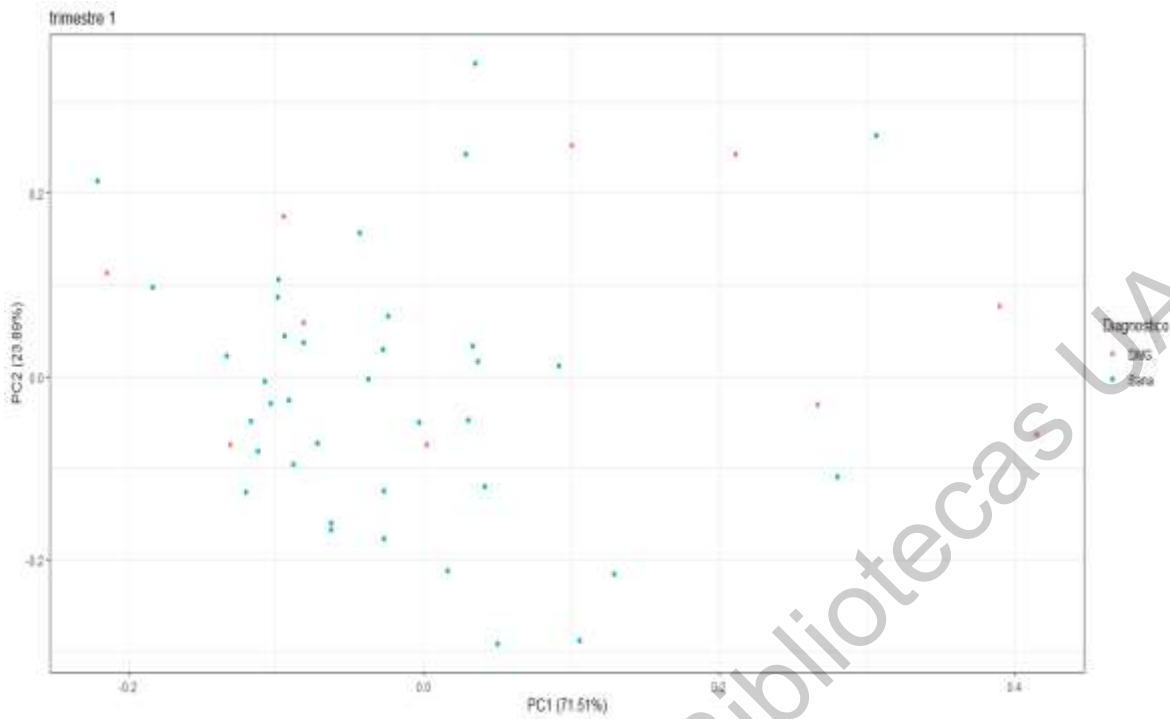


Figura 11. Análisis de componentes principales (PCA) de las variables bioquímicas de mujeres sanas y con diabetes mellitus gestacional en el primer trimestre de gestación.

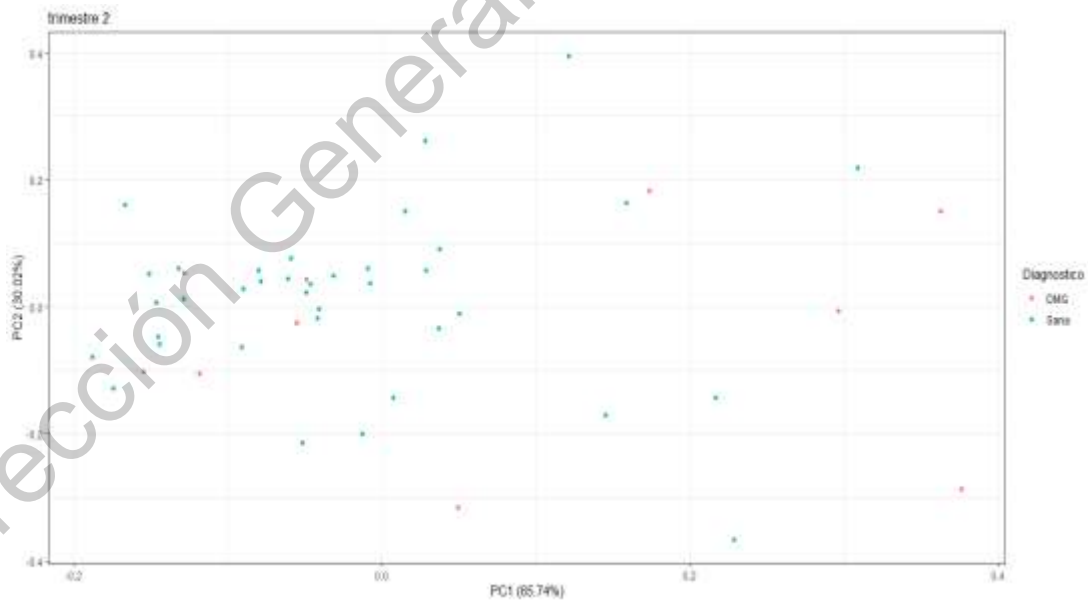


Figura 12. Análisis de componentes principales (PCA) de las variables bioquímicas de mujeres sanas y con diabetes mellitus gestacional en el segundo trimestre de gestación.

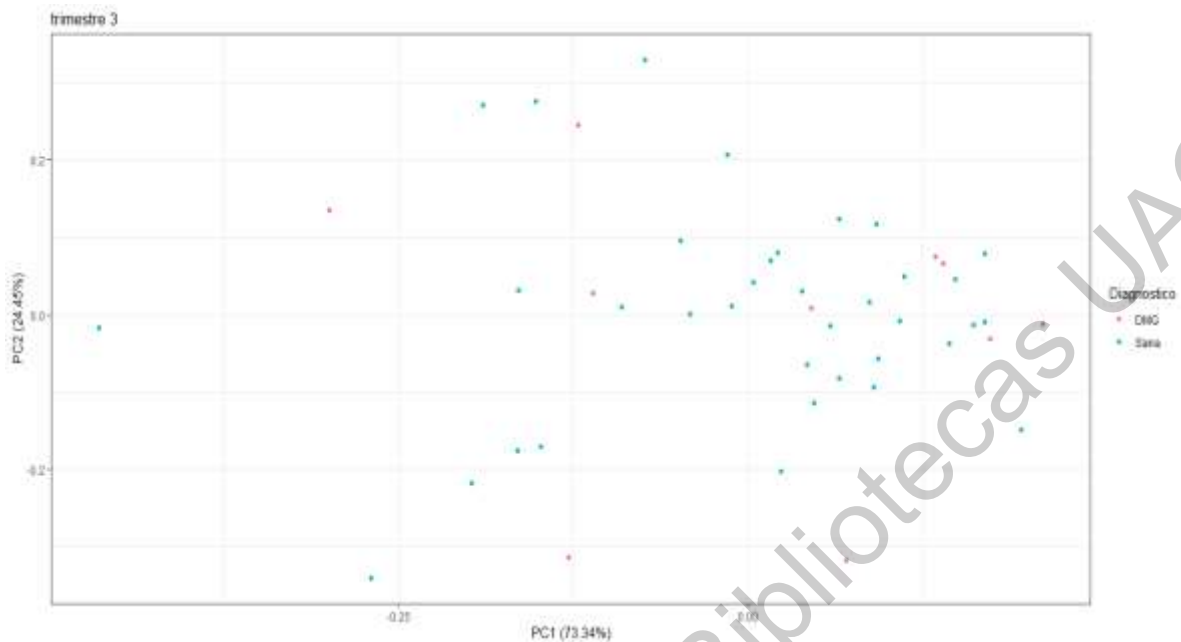


Figura 13. Análisis de componentes principales (PCA) de las variables bioquímicas de mujeres sanas y con diabetes mellitus gestacional en el tercer trimestre de gestación.

7.4. Análisis metabolómico en muestras séricas de las mujeres embarazadas sanas y con diabetes mellitus gestacional en el primer de gestación

Se realizó un análisis metabolómico no dirigido de los componentes polares extraídos de las muestras séricas obtenidas de las mujeres embarazadas sanas y con diabetes mellitus gestacional en el primer trimestre de embarazo (11-13 semanas de gestación). Posteriormente, los datos crudos del perfil metabolómico fueron analizados por medio de análisis multivariado supervisado (PLS-DA) (Figura 14). Es importante destacar que el perfil metabolómico realizado en este estudio no permite la discriminación entre las mujeres sanas y las mujeres con diabetes mellitus gestacional en el primer trimestre de embarazo, puesto que se observa un empalme de los grupos de estudio.

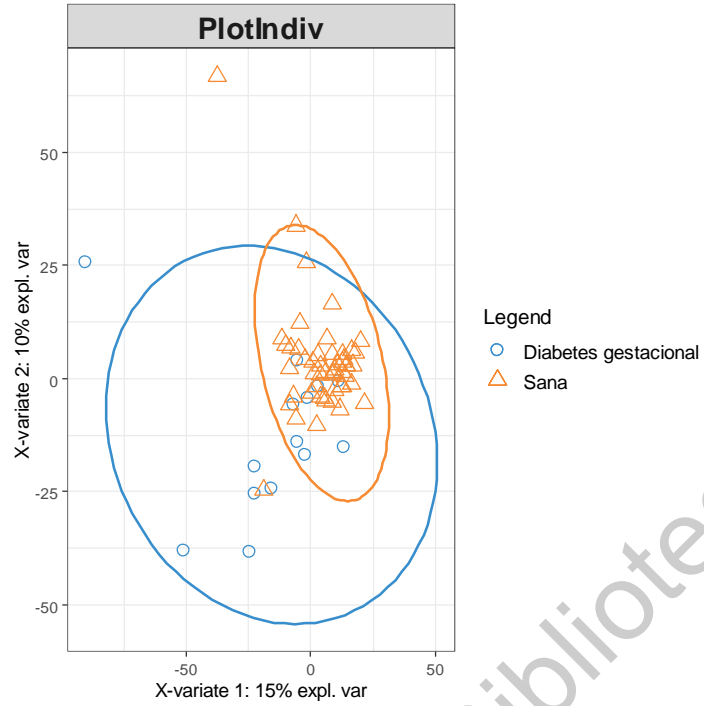


Figura 14. Análisis discriminante (PLS-DA) del perfil metabólico sérico de mujeres sanas y con diabetes gestacional en el primer trimestre de gestación.

8. Conclusiones

El análisis bioquímico y del perfil metabólico no dirigido de los componentes polares extraídos de muestras séricas de mujeres sanas y con diabetes mellitus gestacional en el primer trimestre de embarazo (11-14 semanas de gestación) no permitió la discriminación entre casos y controles, es decir, no se identificaron metabolitos característicos de cada grupo de estudio. Por lo tanto, no es posible realizar la propuesta de candidatos a biomarcador para el diagnóstico temprano de diabetes mellitus gestacional con los datos obtenidos del presente proyecto.

8.1. Limitaciones

Dentro de las limitaciones del presente estudio cabe destacar la baja cantidad de mujeres diagnosticadas con diabetes mellitus gestacional ($n=9$); sin embargo, la prevalencia de dicha enfermedad en la población de estudio (19.14%) está ligeramente por encima de la reportada en México (8.7-17.7%). En el estudio se reclutaron 122 mujeres embarazadas en el primer trimestre de gestación; sin embargo, se presentó un alto índice de deserción (61.48%) durante el estudio, teniendo únicamente 47 mujeres que asistieron a los tres muestreos. Es importante destacar que el proyecto global tiene un enfoque longitudinal, puesto que la propuesta de un biomarcador para este tipo de enfermedad debe ser aplicable para diagnóstico y monitoreo de la progresión de la enfermedad, y no debe ser afectado por el propio embarazo.

Otra de las limitaciones fueron los problemas técnicos del UPLC-QTOF MS^E, equipo en el cual se llevó a cabo el análisis metabólico. Lo anterior limitó el tiempo disponible para realizar el procesamiento de todas las muestras, por lo que únicamente se realizó el perfil metabólico de la fracción polar de metabolitos extraídos de las muestras séricas, dejando pendiente el análisis de la fracción no polar. La fracción polar fue seleccionada para su análisis debido a los estudios previos que reportan diversos fosfolípidos de interés en el desarrollo de diabetes mellitus gestacional. Asimismo, se decidió únicamente trabajar con las muestras séricas del primer trimestre de gestación, dejando pendiente las del segundo y

tercer trimestre de gestación para su futuro análisis. Dicha decisión fue tomada debido a que el objetivo del estudio fue la identificación de biomarcadores para el diagnóstico temprano, por lo que se trabajaron las muestras correspondientes a las semanas 11-14 de gestación.

8.2. Perspectivas

Como perspectivas del presente proyecto, actualmente se continúa con el reclutamiento de mujeres embarazadas en el primer trimestre de gestación, las cuales son monitoreadas en el segundo y tercer trimestre, lo anterior con el fin de incrementar el tamaño muestral. Lo anterior permitirá continuar con el trabajo realizado con el presente proyecto de investigación. Asimismo, resulta de importancia realizar el perfil metabólico global de las muestras séricas, analizando metabolitos polares y no polares en ambos modos de ionización. Una vez que se logre la identificación de metabolitos que permitan la discriminación entre mujeres sanas y con diabetes mellitus gestacional en el primer trimestre de gestación, sería de interés analizar cómo varían los niveles de dichos metabolitos a lo largo del embarazo, con el fin de identificar candidatos a biomarcador para el diagnóstico temprano y el monitoreo de la progresión de la diabetes mellitus gestacional.

9. Referencias

- Aghajafari, F., Nagulesapillai, T., Ronksley, P. E., Tough, S. C., O'Beirne, M., Rabi, D. M. (2013). Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*, f1169(2013): 346-360.
- Aguilar Cordero, M. J., Baena García, L., Sánchez López, A. M., Guisado Barrilao, R., Hermoso Rodríguez, E., Mur Villar, N., & Capel Tuñón, M. (2015). Nivel de triglicéridos como factor de riesgo durante el embarazo: modelado biológico; revisión sistemática. *Nutrición Hospitalaria*, 32(2), 517-527.
- Al-Noaemi, M. C., Shalayel, M. H. F. (2011). Pathophysiology of gestational diabetes mellitus: the past, the present and the future. Croacia: INTECH Publisher.
- Andrade, P., & Valeria, M. (2018). *Perfil glicémico y hemoglobina glicosilada en el control diabetológico. laboratorio tecmedlab cantón DÉLEG-CAÑAR. mayo 2017-junio 2018* (Bachelor's thesis, Universidad Nacional de Chimborazo, 2018).
- Arango, J. F. B., Arango, C. M., Rincón, A. R., Henao, N. A., Grajales, J. L. T., Mejía, E. M. V., Barrientos, A. F. P. (2017). Controversias actuales en el diagnóstico de la diabetes mellitus gestacional. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo*, 2(3), 5-13.
- Barbour, L. A., McCurdy, C. E., Hernandez, T. L., Kirwan, J. P., Catalano, P. M., & Friedman, J. E. (2007). Cellular mechanisms for insulin resistance in

normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes care*, 30(Supplement 2), S112-S119.

- Bentley-Lewis, R., Huynh, J., Xiong, G., Lee, H., Wenger, J., Clish, C., Gerszten, R. (2015). Metabolomic profiling in the prediction of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*, 58(6), 1329-1332.
- Blandón Rizo, B. E. (2016). *Asociación entre resultados perinatales adversos y los valores de la curva de tolerancia oral con 75 gramos de glucosa realizada antes de las 24 semanas de gestación en embarazos únicos en el hospital militar escuela Alejandro Dávila Bolaños en el periodo octubre 2013 a julio 2015* (Doctoral dissertation, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua).
- Bosch, M., Cabaseses, T., Cabré, J. J., Coma, C., Figuerola, D., Flores, M., Viadé, J. (2013). *Manual de educación terapéutica en diabetes*. Madrid: Díaz Santos.
- Bourdages, M., Demers, M.E., Dubé, S., Gasse, C., Girard, M., Boutin, A., ... y Demers, S. (2018). Espesor abdominal del tejido adiposo del primer trimestre para predecir la diabetes gestacional. *Journal of Obstetrics and Gynecology Canada*.
- Bougherara, L., Hanssens, S., Subtil, D., Vambergue, A., & Deruelle, P. (2018). Diabetes gestacional. *EMC-Ginecología-Obstetricia*

- Box, G. E., Jenkins, G. M., Reinsel, G. C., Ljung, G. M. (2015). Time series analysis: forecasting and control. Estados Unidos: John Wiley & Sons.
- Chen, Q., Francis, E., Hu, G., & Chen, L. (2018). Metabolomic profiling of women with gestational diabetes mellitus and their offspring: Review of metabolomics studies. *Journal of diabetes and its complications*.
- Civantos, S., Durán, M., Flández, B., Merino, M., Navea, C., Guijarro, G., Monereo, S. (2019). Factores predictores de diabetes mellitus posparto en pacientes con diabetes gestacional. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*.
- Cruz Hernández, J., Hernández García, P., Yanes Quesada, M., Rimbao Torres, G., Lang Prieto, J., & Márquez Guillén, A. (2008). Macrosomía neonatal en el embarazo complicado con diabetes. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 24(3), 0-0.
- Davidson MB. Contrapunto: la prueba de tolerancia oral a la glucosa es superflua. Cuidado de la diabetes. 2008
- Domínguez López, M. E. (2015). Impacto sobre el control metabólico y la calidad de vida de la adición de un sistema de monitorización continua de glucosa a tiempo real a pacientes con Diabetes tipo 1 en tratamiento intensivo con infuso continuo de insulina.
- de Seymour, J. V., Conlon, C. A., Sulek, K., Bôas, S. G. V., McCowan, L. M., Kenny, L. C., Baker, P. N. (2014). Early pregnancy metabolite profiling discovers a potential biomarker for the subsequent development of gestational diabetes mellitus. *Acta diabetologica*, 51(5), 887-890.

- Del Valle, H. B., Yaktine, A. L., Taylor, C. L., Ross, A. C. (2011). *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. Estados Unidos: National Academies Press.
- Dorantes Cuéllar, A. Y., Martínez Sibaja, C., Guzmán Blanno, A. (2008). *Endocrinología Clínica*. México: Manual moderno. *Endocrinopatías y embarazo*.pp.712-713.
- Dukić A, Zivancević-Simonović S, Varjacić M, Dukić S. Hyperlipidemia and pregnancy. *Med Pregl* 2012.
- Enquobahrie, D. A., Williams, M. A., Qiu, C., & Luthy, D. A. (2005). Early pregnancy lipid concentrations and the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*.
- Espin Calero, S. (2018). *Valoración de grasa corporal mediante técnicas antropométricas en mujeres embarazadas* (Doctoral dissertation, Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas. Carrera de Tecnonología Médica).
- Frigolet, M. E., Gutierrez Aguilar, C. K. (2017). Ciencias “ómicas”, ¿cómo ayudan a las ciencias de la salud? Recuperado a partir de <http://www.revista.unam.mx/vol.18/num7/art54/index.html>
- Garavito, A., González-Muñoz, A., Mosquera-Rendón, J., Catalina, A., López, D., & Cristancho, M. A. (2017). Latin American biodiversity and perspectives to study it using omics technologies Biodiversidad latinoamericana y sus perspectivas de estudio con tecnologías “ómicas.”. *Mexican Journal of Biotechnology*, 2(2), 98-129.

- García, C. G. (2008). Diabetes mellitus gestacional. *Medicina interna de México*, 24(2), 148-156.
- García Alonso, I., & Alemán Mederos, M. M. (2010). Riesgos del embarazo en la edad avanzada. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*.
- Gutiérrez-Rodelo, C., Roura-Guiberna, A., Olivares-Reyes, J. A. (2017). Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización. *Gaceta Médica de México*, 153(2), 214-228.
- Hartling, L., Dryden, D. M., Guthrie, A., Muise, M., Vandermeer, B., & Donovan, L. (2013). Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the US Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research.
- Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., Weaver, C. M. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(7), 1911-1930.
- Huynh, J., Xiong, G., Bentley-Lewis, R. (2014). A systematic review of metabolite profiling in gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*, 57(12), 2453-2464.
- Koivusalo, S. B., Rönö, K., Klemetti, M. M., Roine, R. P., Lindström, J., Erkkola, M., ... & Andersson, S. (2016). Gestational diabetes mellitus can be

prevented by lifestyle intervention: The Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL): a randomized controlled trial. *Diabetes care*, 39

- Law, K. P., Mao, X., Han, T.-L., Zhang, H. (2017). Unsaturated plasma phospholipids are consistently lower in the patients diagnosed with gestational diabetes mellitus throughout pregnancy: A longitudinal metabolomics study of Chinese pregnant women part 1. *Clinica Chimica Acta*, 465, 53-71.
- Liu, L. Y., Yang, T., Ji, J., Wen, Q., Morgan, A. A., Jin, B., Butte, A. J. (2013). Integrating multiple 'omics' analyses identifies serological protein biomarkers for preeclampsia. *BMC Medicine*, 11(1), 236-240.
- Llopis, C. Z. (2007). Envejecimiento y resistencia a la insulina. Más allá del síndrome metabólico. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 42(5), 302-311.

López Stewart, G. (2009). Nueva clasificación y criterios diagnósticos de la diabetes mellitus. *Revista médica de Chile*, 126(7).

- Martínez Collado, J. H., Alavardo Gay, F. J., Danel Beltran, A. (2003). Tamiz de glucosa en embarazadas. Comparación de la carga tradicional contra la dieta. *Medicina Interna de México*, 19(5): 286-288.
- Martínez, U., Fabiola, N., Méndez, J. D. S., Ruiz, M., & Erenia, A. (2017). Factores de riesgo relacionados con la aparición de Diabetes mellitus tipo 2 en pacientes que acuden a consulta general.

- McDermott, J. E., Wang, J., Mitchell, H., Webb-Robertson, B.-J., Hafen, R., Ramey, J., Rodland, K. D. (2013). Challenges in biomarker discovery: combining expert insights with statistical analysis of complex omics data. *Expert Opinion on Medical Diagnostics*, 7(1), 37-51.
- Medina-Pérez, E. A., Sánchez-Reyes, A., Hernández-Peredo, A. R., Martínez-López, M. A., Jiménez-Flores, C. N., Serrano-Ortiz, I., ... & Cruz-González, M. (2017). Diabetes gestacional. Diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de atención. *Medicina interna de México*.
- Moore, R. G., Brown, A. K., Miller, M. C., Skates, S., Allard, W. J., Verch, T., Granai, C. (2008). The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecologic oncology*, 108(2), 402-408.
- Ozler, S., & Demircan, K. (2017). The investigation of the role of proteoglycans and ADAMTS levels in fetal membranes in physiopathological process of gestational diabetes. *Medical hypotheses*.
- Powe, C. E. (2017). Early pregnancy biochemical predictors of gestational diabetes mellitus. *Current diabetes reports*, 17(2), 12.
- Rasanen, J., Snyder, C., Rao, P., Mihalache, R., Heinonen, S., Gravett, M., Nagalla, S. (2015). Glycosylated fibronectin as a first-trimester biomarker for prediction of gestational diabetes. *Diabetes Technology and Therapeutics*.
- Reis, M. G. V., Vivian, R. H. F., & de Almeida Gualtieri, K. (2019). Diabetes mellitus gestacional: aspectos fisiopatológicos materno-fetais. *Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa*.

- Rodríguez Capote, K., & Céspedes Miranda, E. (2015). Estrés oxidativo y envejecimiento. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*.
- Rohart, F., Gautier, B., Singh, A., & Lê Cao, K. A. (2017). mixOmics: An R package for 'omics feature selection and multiple data integration. *PLoS computational biology*.
- Rotemberg Wilf, E., & Smaisik Frydman, K. (2010). Crecimiento y desarrollo de niños y jóvenes con diabetes mellitus tipo 1. *Odontoestomatología*.
- Rovira, M. G., Jawerbaum, A., Glatstein, L., Sucani, S., Bertona, C., Argerich, I. Capobianco, E. (2018). Recomendaciones para el manejo de las pacientes con diabetes pregestacional. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD)-Versión de prueba*, 51(4), 153-174.
- Savvidou, M., Nelson, S. M., Makgoba, M., Messow, C.-M., Sattar, N., Nicolaidis, K. (2010). First-trimester prediction of gestational diabetes mellitus: examining the potential of combining maternal characteristics and laboratory measures. *Diabetes*, 59(12), 3017-3022.
- Suárez-Obando, F. (2018). La atención clínica de las enfermedades raras: un reto para la educación médica. *Medicina*, 40(2), 228-241.
- Tebar Masso, F. J., Escobar Jiménez, F. (2009). *La Diabetes Mellitus en la Práctica Clínica*. Buenos Aires, Argentina: Panamericana.
- Van Leeuwen, M., Louwse, M. D., Opmeer, B. C., Limpens, J., Serlie, M. J., Reitsma, J. B., & Mol, B. W. J. (2012). Glucose challenge test for detecting gestational diabetes mellitus: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*.

- Wada, T., Hori, S., Sugiyama, M., Fujisawa, E., Nakano, T., Tsuneki, H., ... & Sasaoka, T. (2010). Progesterone inhibits glucose uptake by affecting diverse steps of insulin signaling in 3T3-L1 adipocytes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 298(4).
- Wallace, A., Gibson, S., De La Hunty, A., Lamberg-Allardt, C., Ashwell, M. (2010). Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: current procedures, performance characteristics and limitations. *Steroids*, 75(7), 477-488.
- Wanichthanarak, K., Fahrman, J. F., & Grapov, D. (2015). Genomic, proteomic, and metabolomic data integration strategies. *Biomarker insights*, 10, BMI-S29511.
- Winkler, K., Wetzka, B., Hoffmann, M. M., Friedrich, I., Kinner, M., Baumstark, M. W., ... & Zahradnik, H. P. (2010). Low density lipoprotein (LDL) subfractions during pregnancy: accumulation of buoyant LDL with advancing gestation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.
- Yannell, K. E., Ferreira, C. R., Tichy, S. E., & Cooks, R. G. (2018). Multiple reaction monitoring (MRM)-profiling with biomarker identification by LC-QTOF to characterize coronary artery disease. *Analyst*, 143(20), 5014-5022.
- Yugcha Mendoza, L. L. (2017). Diabetes gestacional y su manejo integral para prevenir complicaciones materno fetales derivadas de esta patología.

63. Zamora-Valdés, D., Chávez-Tapia, N. C., Méndez-Sánchez, N. (2004). Mecanismos moleculares de resistencia a la insulina. *Medica Sur MG*, 11, 149-156.

ANEXO A HOJA DE PRESENTACIÓN

Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Química
Maestría en Química Clínica Diagnóstica

[FECHA]

[NOMBRE DEL COLABORADOR\A]

[CARGO QUE OCUPA EN LA INSTITUCIÓN Ó A QUE APLICA]

P R E S E N T E

El propósito de este documento es presentar a usted a la Q.F.B. Claudia Ivonne Briones Hernández la cual actualmente está adscrita a la Facultad de Química por parte de la Universidad Autónoma de Querétaro con el número de expediente 272840 y que actualmente se encuentra cursando la Maestría en Química Clínica Diagnóstica con el tema de investigación:

“Identificación de un panel de biomarcadores para el diagnóstico temprano de diabetes mellitus gestacional”

Mismo que le dará el nombre a su tesis para obtención de grado de Maestría, dicho trabajo será bajo mi dirección.

Sirva el presente para hacer constar la identidad del interesado, sin más por el momento le agradezco y quedo a sus órdenes.

ATENTAMENTE

Dra. Iza Fernanda Pérez Ramírez
Facultad de Química, Universidad Autónoma de Querétaro
Clave de trabajador: 15077
(442) 192 1200, Ext. 5586
iperez.rmz@gmail.com

**ANEXO B
HOJA DE AUTORIZACIÓN**

**Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Química
Maestría en Química Clínica Diagnóstica**

[FECHA]

[NOMBRE DEL ENCARGADO DE INSTITUCIÓN O DE COLABORADOR]

P R E S E N T E

Solicito su apoyo y autorización para poder realizar a mujeres embarazadas historias clínicas prenatales, cuestionarios de hábitos alimenticios y toma de muestra de sangre que permitirá la realización de un trabajo de tesis el cual lleva de nombre:

“Identificación de un panel de biomarcadores para el diagnóstico temprano de diabetes mellitus gestacional”

Dicha tesis es parte de los requisitos para la obtención de grado de académico de Maestro en Química Clínica Diagnóstica que se encuentra bajo la dirección de la Dra. Iza Fernanda Pérez Ramírez, profesora e investigadora de la Universidad Autónoma de Querétaro con clave de trabajador 15077.

Sin más por el momento me despido esperando una respuesta favorable.
Quedo a sus órdenes.

ATENTAMENTE

Q.F.B. Claudia Ivonne Briones Hernández
Estudiante de la Maestría en Química Clínica Diagnóstica
Facultad de Química, Universidad Autónoma de Querétaro
Expediente: 272840
(468) 107 9720
claudiaivonne90@hotmail.com

Anexo C

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN INVESTIGACIÓN CON LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO

La **DIABETES MELLITUS GESTACIONAL** se caracteriza por tener la concentración de glucosa elevada en sangre solamente durante el embarazo es diagnosticada en el segundo trimestre de embarazo. Dicha enfermedad tiene que ser monitoreada cuando ésta se diagnostique, debido a que puede conllevar complicaciones durante y después del embarazo; por ejemplo: usted puede llegar a padecer Diabetes Mellitus tipo 2 después del embarazo en un lapso de 2-5 años, infecciones en vías urinarias, su bebé puede llegar a padecer macrosomía (talla y peso elevado al nacer), los niños pueden padecer obesidad en su infancia. Estadísticamente la Diabetes Mellitus Gestacional tiene una incidencia del 3-10% a nivel mundial, por lo que se considera una cifra relativamente alarmante.

La Q.F.B. Claudia Ivonne Briones Hernández ha solicitado su consentimiento para que lleve a cabo una serie de evaluaciones con el fin de obtener información y muestras sanguíneas que le brindarán información necesaria para realizar su proyecto de investigación: ***Identificación de un panel de biomarcadores para el diagnóstico temprano de diabetes mellitus gestacional.***

El fin de la investigación es identificar biomarcadores de diagnóstico temprano para la diabetes mellitus gestacional, esto con el fin de crear una herramienta preventiva para el tratamiento y acompañamiento en pacientes con diabetes mellitus gestacional y que además tiene como fin la realización de tesis para la obtención de grado académicos de Maestro Química Clínica Diagnóstica.

Código de identificación del sujeto:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Folio

--	--	--	--

Iniciales

Para poder participar en el procedimiento, será necesario generar un expediente, que servirá como herramienta para la extracción de información, para esto, deberá de cumplir con los siguientes criterios:

- Tener entre 18 y 40 años
- Ascendencia mexicana
- Estar en el primer trimestre de gestación

Una vez cumplidos los criterios mencionados, y si acepta formar parte del presente proyecto de investigación, se integrará en los siguientes procedimientos, los cuales se llevarán a cabo en sus visitas pre-natales. Elaboración de expediente personal.

- Historial clínico prenatal
 - La información prenatal será obtenida de la información recopilada por el médico en sus consultas prenatales.
- Cuestionario de hábitos alimenticios
 - Se aplicará una encuesta de frecuencia de alimentos, con el fin de conocer cuáles han sido sus hábitos alimentarios durante el trimestre.
- Medición de parámetros antropométricos y presión arterial.
 - Se realizará la medición de estatura, peso, circunferencia de cintura y circunferencia de cadera, con el fin de identificar si presenta sobrepeso u obesidad.
 - Es necesario que se presente en pants ó short, playera de manga corta o top, sin pulseras y/o objetos metálicos.
- Toma de muestra de sangre:
 - Se realizará la toma de una muestra de 5 mL de sangre de su brazo no dominante.
 - Es necesario que se presente con un ayuno de 8 h.

Riesgos. No existen riesgos potenciales por su participación en este estudio, sin embargo, puede ser que la toma de muestra de sangre le cause un poco dolor a

Código de identificación del sujeto:

74

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Folio

--	--	--	--

Iniciales

usted y que se presente un pequeño moretón (esto depende de la sensibilidad de la piel). No a todos les pasa; estas molestias son normales. La toma de muestra de sangre se hará por personal calificado y utilizando material estéril y desechable. En caso de presentar algún malestar como resultado directo de la toma de muestra de este estudio, se le brindará atención médica gratuita.

De llegar a padecer diabetes gestacional puede llegar a presentar algunas complicaciones (infecciones urinarias, aumento en el tamaño de feto, llegar a presentar diabetes tipo II) a las cuales se le dará seguimiento médico para que no lleguen a presentarse, al igual que se le recomendará con un nutriólogo para tratar la dieta adecuada.

Beneficios: Todos los procedimientos del estudio se proporcionarán sin ningún costo para usted. Recibirá los resultados de los análisis de glucosa y perfil de lípidos de cada trimestre, así como los resultados del diagnóstico de diabetes mellitus gestacional. Además, con su participación en este estudio contribuirá a la generación de información científica con respecto a la identificación de nuevas herramientas para identificar de manera temprana la diabetes mellitus gestacional.

Confidencialidad: Su participación en este estudio será confidencial, es decir, no se hará referencia de usted, de su hijo o de su familia por su nombre en ningún reporte del estudio. Se asigna un número de caso y las iniciales para cada participante. Sólo los investigadores y médicos del estudio contarán con sus datos completos. La Universidad Autónoma de Querétaro manejará los datos con números de identificación, códigos e iniciales y por ningún motivo será revelada la identidad de su hijo(a).

Participación voluntaria: Su participación es voluntaria y es su decisión. Si usted desea abandonar el estudio puede hacerlo con previo aviso a [Q.F.B. Iza Fernanda Pérez Ramírez], [No. Telefónico (442) 192-1200 extensión 5586, correo electrónico: iza.perez@uaq.mx] Si usted acepta participar, se compromete a proporcionar

Código de identificación del sujeto:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Folio

--	--	--	--

Iniciales

información veraz y seguir las instrucciones del estudio, además de acudir a sus citas programadas.

Información de contacto. Si tiene alguna pregunta acerca de su participación en el estudio o desea la opinión de otra persona fuera del estudio, usted puede consultar a su médico de confianza. En caso de que usted quiera ampliar la información acerca del proyecto usted puede comunicarse con la investigadora responsable del proyecto, la Dra. Iza Fernanda Pérez Ramírez de la UAQ, al teléfono (442) 192-1200 extensión 5586.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo entiendo que mi participación es voluntaria y que tengo el derecho de no aceptar participar en el proyecto, si esta es mi decisión. Entiendo que yo me puedo retirar del estudio en cualquier momento, incluso cuando éste ya haya comenzado. Yo he leído o me han leído esta información y se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas sobre el estudio. Las respuestas a mis preguntas fueron resueltas de manera satisfactoria y se me ha dado una copia de este consentimiento. He recibido la explicación del estudio y sus términos. Libremente y sin presión alguna doy mi consentimiento para participar en este estudio.

PARTICIPANTE:

Nombre: _____

Domicilio: _____

Teléfono fijo: _____ Teléfono móvil: _____

Firma: _____

Fecha: _____

TESTIGO 1:

Nombre: _____

Domicilio: _____

Código de identificación del sujeto:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Folio

--	--	--	--

Iniciales

Teléfono fijo: _____ Teléfono móvil: _____

Firma: _____

Fecha: _____

TESTIGO 2:

Nombre: _____

Domicilio: _____

Teléfono fijo: _____ Teléfono móvil: _____

Firma: _____

Fecha: _____

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR

Yo o mi representante hemos discutido con el participante la naturaleza y propósito del estudio, así como los posibles riesgos y beneficios de su participación. Considero que el participante ha recibido la información completa con un lenguaje comprensible y apropiado, además de haberle contestado sus dudas.

INVESTIGADOR RESPONSABLE O REPRESENTANTE

Nombre: _____

Firma: _____

Fecha: _____

Código de identificación del sujeto:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Folio

--	--	--	--

Iniciales

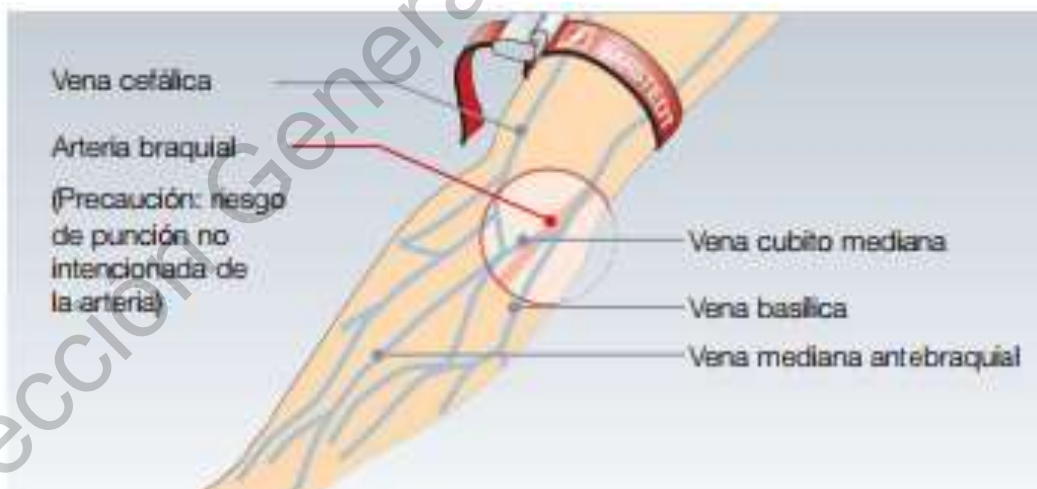
ANEXO E

PROCEDIMIENTO DE LA VENOPUNCIÓN

En la práctica de rutina médica, el método más habitual de extracción sangre es puncionar directamente una vena superficial. Los puntos de punción preferidos son las venas superficiales de los brazos, así como la vena del empeine.

Procedimiento:

1. Desinfectarse las manos
2. Pedir al paciente que se siente o se tienda
3. Utilizar guantes desechables
4. Colocar la extremidad por debajo del nivel del corazón almohadilla impermeable desechable.
5. Colocar el torniquete de 10 a 15 cm por encima de la vía ya conectada. Tener en cuenta que en una pequeña constricción venosa es suficiente para resaltar la vena.
6. Venas difíciles: Pedir al paciente que cierre el puño. Golpear suavemente la vena o calentar el punto de punción con un puño templado.



7. Puncionar la vena seleccionada y aflojar el torniquete. Las venas más adecuadas para venopunción son fácilmente palpables, flexibles, fácilmente visibles.

8. Desinfectar el punto de punción aplicando desinfectante y dejar secar. Apretar nuevamente el torniquete. Por razones de higiene, no volver a tocar el punto de punción.
9. Conectar la aguja vacutainer al capuchón.
10. Utilizar el pulgar de la mano libre para tensar la piel y mantener la vena en posición. Advertir al paciente y puncionar la vena en un ángulo de 30° con el bisel de la aguja hacia arriba.
11. Aflojar el torniquete, una vez que esté la aguja dentro de la vena, empujar firmemente el tubo del vacío, al clavarse empezará a succionar la sangre de la vena del paciente.
12. Después de que el tubo deje de succionar sangre, se debe retirar sólo el tubo de la capucha.
13. Una vez retirado el tubo, quitar el torniquete, y sacar la aguja del brazo de paciente, una vez fuera ponerle una torunda con poco alcohol en el área de la punción. El paciente deberá doblar el brazo por al menos 5 minutos.

Anexo F

MANEJO DE RESIDUOS PELIGROSOS BIOLÓGICO INFECCIOSO

La NOM-087-ECOL-SSA1-2002 sobre el manejo de RPBI incorpora los siguientes conceptos:

- “El ser humano y sus excretas, secreciones, etc., son los mismos en cualquier sitio donde éste los genere (hogar, centro de trabajo, hospitales, etc.)”. Esto significa que las excretas, orina, flujo menstrual, etc. de un paciente son idénticos estando en su casa o en el hospital, y por lo tanto no hay que darles un manejo diferente al que se les daría en casa.
- Para que un residuo sea considerado RPBI debe de contener agentes biológico-infecciosos. La norma señala como agente biológico-infeccioso «cualquier organismo que sea capaz de producir enfermedad. Para ello se requiere que el microorganismo tenga capacidad de producir daño, esté en una concentración suficiente, en un ambiente propicio, tenga una vía de entrada y estar en contacto con una persona susceptible.
- La cantidad de sangre o fluido corporal en el material de curación es determinante para poder ser considerado como peligroso, por lo tanto, sólo los materiales de curación que estén empapados, saturados o goteando alguno de estos fluidos (líquido sinovial, pericárdico, cefaloraquídeo, sangre, etc) deben de ser considerados RPBI.

Existe un proceso de manejo de los RPBI, el cual es el siguiente:

- ✓ Paso 1. Identificación de los residuos
- ✓ Paso 2. Envasado de los residuos generados
- ✓ Paso 3. Almacenamiento temporal
- ✓ Paso 4. Recolección y transporte externo
- ✓ Paso 5. Tratamiento
- ✓ Paso 6. Disposición final

Paso 1: Identificación de los residuos

Los desechos deben de ser identificados inmediatamente después del procedimiento que los generó, en el sitio donde se originaron y por el personal que los generó, esta práctica evita la reclasificación de los desechos, disminuyendo los riesgos para el personal encargado de la recolección de los residuos.

- ✚ *Objetos punzocortantes*
- ✚ *Residuos no anatómicos (gasas, torundas o campos saturados, empapadas o goteando líquidos corporales y secreciones de pacientes con tuberculosis o fiebres hemorrágicas)*
- ✚ Patológicos (Placentas, piezas anatómicas que no se encuentren en formol)
- ✚ Sangre líquida y sus derivados.

*Nota: Los que se encuentran en letra cursiva son los que se utilizarán dicho protocolo.

Paso 2. Envasado de los residuos generados

TIPO DE RESIDUOS	ESTADO FISICO	ENVASADO / COLOR
Punzocortantes: Agujas de jeringas desechables, navajas, lancetas, agujas de sutura, bisturís y estiletes de cateter. EXCEPTO MATERIAL DE VIDRIO ROTO DE LABORATORIO	Sólidos	Recipientes rígidos de polipropileno / ROJO 
No anatómicos: Materiales de curación empapados en sangre o líquidos corporales	Sólidos	Bolsas de plástico / ROJO 
Materiales desechables que contengan secreciones pulmonares de pacientes sospechosos de tuberculosis o sospecha/ diagnóstico fiebres hemorrágicas o enfermedades emergentes	Sólidos	Bolsas de plástico / ROJO 

Los señalados son los envasados los cuales se usarán en dicho protocolo





Paso 3. Almacenamiento temporal



Para evitar que los RPBI se mezclen con la basura común, se debe de preestablecer un sitio para el almacenamiento temporal de los RPBI.

Los RPBI deberán almacenarse en contenedores con tapa y permanecer cerrados todo el tiempo. No debe de haber residuos tirados en los alrededores de los contenedores.



Patológicos: Placentas, partes de tejido humano, partes del cuerpo (que no se encuentren en formol)	Sólido	Bolsas de plástico / AMARILLO 
Sangre líquida, y sus derivados excluyendo sangre seca	Líquida	Recipiente hermético / ROJO 
Muestras para análisis de laboratorio excluyendo orina y excremento	Líquida	Recipiente hermético / AMARILLO 
Materiales desechables usados para el cultivo de agentes infecciosos.	Sólidos	Bolsas de plástico / ROJO 
Fluidos corporales (líquidos: sinovial, pericárdico, pleural, cefalo-raquídeo y peritoneal)	Líquidos	Recipiente hermético / ROJO 

Es importante que el área de almacenamiento esté claramente señalizada y los contenedores claramente identificados según el tipo de residuo que contenga. La norma establece los tiempos máximos de almacenamiento:

NIVEL I	NIVEL II	NIVEL III
<p>Unidades hospitalarias de 1 a 5 camas e instituciones de investigación con excepción de los señalados en el Nivel III.</p> <p>Laboratorios clínicos y bancos de sangre que realicen análisis de 1 a 50 muestras al día.</p> <p>Unidades hospitalarias psiquiátricas.</p> <p>Centros de toma de muestras para análisis clínicos.</p>	<p>Unidades hospitalarias de 6 hasta 60 camas;</p> <p>Laboratorios clínicos y bancos de sangre que realicen análisis de 51 a 200 muestras al día;</p> <p>Bioterios que se dediquen a la investigación con agentes biológico-infecciosos, o</p> <p>Establecimientos que generen de 25 a 100 kilogramos al mes de RPBI.</p>	<p>Unidades hospitalarias de más de 60 camas;</p> <p>Centros de producción e investigación experimental en enfermedades infecciosas;</p> <p>Laboratorios clínicos y bancos de sangre que realicen análisis a más de 200 muestras al día, o</p> <p>Establecimientos que generen más de 100 kilogramos al mes de RPBI.</p>

Tabla 3. Clasificación de establecimientos generadores de RPBI. NORMA Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, Protección ambiental - Salud ambiental Residuos peligrosos biológico-infecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo.

*Nota: Por lo que nuestro tipo de laboratorio donde se trabajará es de Nivel 1.

El periodo de almacenamiento temporal estará sujeto al tipo de establecimiento generador, como sigue:

(a) Nivel I: Máximo 30 días.

(b) Nivel II: Máximo 15 días

(c) Nivel III: Máximo 7 días

Paso 4. Recolección y transporte externo.

Para disminuir riesgos, el personal encargado de la recolección de los residuos sólidos dentro del laboratorio debe de estar capacitado en su manejo y conocer ampliamente los riesgos que implica su trabajo. ¿Qué debe saber el personal que recolecta los residuos

1. Los distintos tipos de residuos que se generan en el laboratorio (basura municipal, RPBI, residuos químicos peligrosos, residuos de reactivos químicos).
2. Conocer los diferentes envases para cada tipo de residuo.
3. El manejo para cada tipo de residuo.
4. El equipo de protección que debe usar.
5. El procedimiento para su recolección.

El transporte de los RPBI implica riesgos para el personal, así como para los pacientes. Por lo tanto, deberá existir una ruta preestablecida para trasladar los residuos en forma segura y rápida desde las áreas generadoras hasta el área de almacenamiento temporal. Si el laboratorio cuenta con carros manuales para transportar residuos, éstos no deberán rebasar su capacidad de carga para evitar que los residuos se caigan de los carros y se dispersen durante su recorrido. Los carros manuales de transporte de residuos se lavarán diario con agua y jabón para garantizar sus condiciones higiénicas.

Paso 5.- Tratamiento

Los RPBI se deben de almacenar temporalmente dentro de los límites de tiempo mencionados anteriormente, para ser recolectados más tarde por el servicio especializado para estos residuos.

Paso 6. Disposición final

Los RPBI deberán enviarse a empresas recolectoras autorizada