

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**Relación entre los niveles de reserva de hierro y diabetes gestacional.
Revisión Sistemática**

Área de Investigación:

Enfermedades no transmisibles

Autor:

Agurto Sánchez, Alicia

Jurado Evaluador:

Presidente: Vásquez Alvarado, Javier Ernesto

Secretario: Urteaga Vargas, Patricia

Vocal: Castañeda Cuba, Luis Enrique

Asesor: <https://orcid.org/0000-0002-4404-924X>

Lozada Caceda, Jorge Antonio

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4404-924X>

TRUJILLO – PERÚ

2024

Fecha de Sustentación: 13/03/2024

Relación entre los niveles de reserva de hierro y diabetes gestacional. Revisión Sistemática

GERENCIA REGIONAL DE SALUD DE LA LIBERTAD
HOSPITAL DE LA ALBERTINA
Dr. Horacio Rodríguez Barboza
JEFE DEPTO. GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

ORIGINALITY REPORT

7 %	7 %	0 %	0 %
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

HRB

PRIMARY SOURCES

1	repositorio.upao.edu.pe Internet Source	7 %
----------	---	------------

J. Lozada
Jorge Antonio Lozada Caceda
Ginecología y Obstetricia
C.M.P. 34747 R.N.E. 16358

Exclude quotes On
Exclude bibliography On

Exclude matches < 3%

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

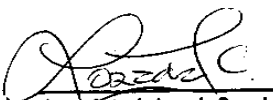
Yo, Jorge Antonio, Lozada Caceda, Docente del Programa de Estudio de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada “**Relación entre los niveles de reserva de hierro y diabetes gestacional. Revisión Sistemática**” del autor Alicia Agurto Sánchez, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 7%, así lo consigna el reporte de similitud emitido por el Software Turnitin el día 18 de marzo del 2024
- He revisado con detalle dicho reporte de la tesis y no se advierte indicios de plagio
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad

Lugar y Fecha: Trujillo, 18 de marzo de 2024

ASESOR

Dr. Lozada Caceda, Jorge Antonio
DNI: 18828960
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4404-924X>
FIRMA:


Jorge Antonio Lozada Caceda
Ginecología y Obstetricia
C.M.P. 34747 R.N.E. 16356

AUTOR

Agurto Sánchez Alicia
DNI: 43653486
FIRMA:



DEDICATORIA

A Dios, por guiarme en todo momento de mi vida, ser mi fortaleza y fuente de amor, gracias por permitirme lograr mi sueño.

A mi madre por estar conmigo en los momentos difíciles y felices de mi existencia, te dedico mis 2 carreras profesionales, gracias por tu sacrificio.

A mis hermanos Carmen, Ana y Gleen, por su apoyo y ser impulsores en mi superación personal.

AGRADECIMIENTOS

Un sincero agradecimiento a mi asesor, Dr. Jorge A. Lozada Caceda, por orientarme y brindarme su ayuda en este trabajo de investigación.

Un agradecimiento especial al Dr. Héctor U. Rodríguez Barboza, mi co-asesor, por contribuir con su tiempo, conocimientos y paciencia en la realización de este trabajo de investigación.

RESUMEN

Objetivo: Determinar si existe relación entre los niveles de reserva de hierro y el desarrollo de la diabetes gestacional.

Material y Métodos: Se realizó una revisión sistemática en 5 bases de datos de estudios observacionales: cohortes, casos y controles. Dos autores, realizaron la búsqueda de artículos, extracción de datos y evaluación de sesgo. El desenlace fue el desarrollo de DMG. Posteriormente, se realizó el análisis estadístico de los estudios seleccionados, para el cual se empleó el modelo de efectos fijos con el método varianza inversa (IV); se utilizó el riesgo relativo (RR) para las variables dicotómicas y diferencia de medias para variables continuas.

Resultados: Se incluyeron 5 artículos en la revisión y 3 en el metaanálisis, el cual demostró que niveles altos de ferritina en el primer trimestre de gestación incrementaron el riesgo de desarrollar DMG en un 84%. (RR: 1.84, IC 95% 1.32-2.57, P: 0.0003). Sin embargo, no se halló una diferencia significativa entre el riesgo de desarrollar GDM en pacientes con niveles altos de sTfR, versus niveles bajos durante el primer trimestre (RR: 1.18, IC 95% 0.95 -1.46, P: 0.13). Se encontró diferencia significativa en la diferencia de medias de los niveles de ferritina en las pacientes con DMG versus sin DMG (MD 6.31; IC95% 2.41 -10.22; p=0.002); al igual que en la diferencia de medias de los valores de IMC antes del embarazo en las pacientes con DMG versus sin DMG (MD 2.86; IC95% 2.36 - 3.36; p<0.00001) durante el primer trimestre.

Conclusiones: Las concentraciones altas de ferritina en el primer trimestre de gestación fueron asociadas con el riesgo de DMG (RR: 1.84, IC 95% 1.32-2.57, P: 0.0003).

Palabras clave: Ferritina sérica, receptor soluble de transferrina, diabetes mellitus gestacional.

ABSTRACT

Objective: Determine if there is a relationship between iron reserve levels and the development of gestational diabetes.

Material and Methods: A systematic review was carried out in 5 databases of observational studies: cohorts, cases and controls. Two authors performed the article search, data extraction, and bias assessment. The outcome was the development of DMG. Subsequently, the statistical analysis of the selected studies was carried out, for which the fixed effects model was used with the inverse variance method (IV); the relative risk (RR) was made for dichotomous variables and mean difference for continuous variables.

Results: Five articles were included in the review and 3 in the meta-analysis, which demonstrated that high ferritin levels in the first trimester of pregnancy increased the risk of developing GDM by 84%. (RR: 1.84, 95% CI 1.32-2.57, P: 0.0003). However, no significant difference was found between the risk of developing GDM in patients with high levels of sTfR, versus low levels during the first trimester (RR: 1.18, 95% CI 0.95 -1.46, P: 0.13). A significant difference was found in the mean difference of ferritin levels in patients with GDM versus without GDM (MD 6.31; 95% CI 2.41 - 10.22; p=0.002); as well as in the mean difference of BMI values before pregnancy in patients with GDM versus without GDM (MD 2.86; 95% CI 2.36 - 3.36; p<0.00001) during the first trimester.

Conclusions: High ferritin concentrations in the first trimester of gestation were associated with the risk of GDM (RR: 1.84, 95% CI 1.32-2.57, P: 0.0003).

Key words: Serum ferritin, soluble transferrin receptor, gestational diabetes mellitus.

PRESENTACIÓN

Cumpliendo con el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Privada Antenor Orrego, presento la Tesis Titulada “RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE RESERVA DE HIERRO Y DIABETES GESTACIONAL. REVISIÓN SISTEMÁTICA”, la cual tiene como finalidad determinar si existe relación entre los niveles de reserva de hierro (ferritina) y el desarrollo de la diabetes gestacional, para lograr la detección temprana de la enfermedad y evitar sus consecuencias en la salud de la madre y el niño, con lo que se podrá establecer un mejor control en las gestantes que pudieran presentar antecedentes de hiperglicemia o factores de riesgo para ella, además contribuiremos con la documentación de la información ya que en nuestro medio no contamos con investigaciones en el tema.

Por lo que, someto a evaluación del Jurado la presente Tesis para obtener el Título de Médico Cirujano.

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	2
AGRADECIMIENTO.....	3
RESUMEN	4
ABSTRACT	5
PRESENTACIÓN	6
I. INTRODUCCIÓN.....	7
1.1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	11
1.2 HIPÓTESIS	11
1.3 OBJETIVOS	11
II. MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
2.1 DISEÑO DE ESTUDIO	12
2.2 POBLACIÓN.....	12
2.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN	12
2.4 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES	13
2.5 PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICA.....	15
2.6 ASPECTOS ÉTICOS.....	17
III. RESULTADOS.....	18
IV. DISCUSIÓN	30
V. CONCLUSIONES	34
VI. RECOMENDACIONES	35
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36
VIII. ANEXOS.....	41

I. INTRODUCCIÓN

El hierro exhibe un deterioro funcional cuando es inadecuado y la citotoxicidad cuando es excesivo. El estrés oxidativo del exceso de acumulación de hierro puede conducir a daño de las células β y apoptosis y, en consecuencia, contribuir a una disminución de la secreción de insulina. Las altas reservas de hierro en el hígado pueden inducir resistencia a la insulina al alterar la señalización de ésta y atenuar la capacidad del hígado para extraer insulina. En los adipocitos, el exceso de hierro puede disminuir el transporte de glucosa inducida por la insulina, mientras que en los músculos puede conducir a un cambio de glucosa a oxidación de ácidos grasos (1) (2).

La demanda fisiológica de hierro varía según la gestación con una necesidad menor en el primer trimestre que la necesidad antes del embarazo y una mucho mayor en el tercer trimestre (3.0-7.5mg/d). Este aumento progresivo refleja el patrón temporal de la hematopoyesis y el crecimiento fetal. La hematopoyesis materna y la expansión de glóbulos rojos, así como el crecimiento fetal, son mucho más altos en la segunda mitad del embarazo. A partir del 2000, cuando se descubre la hepcidina, se sabe que una gestante con suficiencia de hierro antes del embarazo no requiere aumentar el consumo, pues por la disminución fisiológica de la hepcidina con el embarazo aumenta la absorción de hierro. Por ejemplo, si una mujer no gestante recibe 10 mg de hierro y se absorbe el 10% (1mg/día), si consume en el embarazo 10 mg de hierro puede llegar a absorberse hasta 60 o 70% (6 a 7 mg/d), sin necesidad de aumentar la cantidad de hierro en la dieta. Entonces, de no detectarse una anemia verdadera, no sería necesario suplir con hierro, pues se cree que contribuye a la sobreproducción de radicales libres, daño de la membrana lipídica; por lo tanto, a la resistencia a la insulina en los tejidos desarrollados y predisposición a la Diabetes gestacional. Sin embargo, la política de salud sobre la cantidad de suplementos de hierro durante el embarazo varía de un país a otro (1) (3) (4) (5).

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es un problema de salud creciente en todo el mundo, tradicionalmente definida como intolerancia a la glucosa con inicio o primer reconocimiento durante el embarazo (ADA 2013). Se ha estimado que la

DMG afecta a alrededor del 1-14% de todas las mujeres embarazadas, según la prueba de diagnóstico empleada y la población estudiada, siendo más alta en la población asiática (6).

En el Perú los casos registrados de DMG al primer semestre del 2013, corresponden al 1,0 %. Sin embargo, en un estudio realizado por Ylave G, Bertha R. en el Hospital militar – 2009 se obtuvo una incidencia de 4,75% para DMG. Esta gran diferencia se sustenta, posiblemente, en la ausencia de un screening y estudios diagnósticos adecuados, también se encontró que en el estudio de Risco CJ. en el Hospital Belén de Trujillo - 2017 la incidencia de diabetes gestacional fue de 5% (7).

La DMG está vinculada a un mayor riesgo de macrosomía, hipoglucemia neonatal, parto prematuro o hiperbilirrubinemia neonatal, así como un mayor riesgo de preeclampsia para la madre, distocia, complicaciones a largo plazo, como diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Por lo tanto, la detección temprana del riesgo de desarrollar DMG sería de gran importancia para su prevención y consecuencias para la salud. Sin embargo, la mayoría de las pautas y recomendaciones sugieren la detección de GDM entre las 24-28 semanas de gestación, porque la evidencia actual no es suficiente para aconsejarla antes de las 24 semanas en embarazadas asintomáticas (6).

Se han utilizado varios indicadores para caracterizar el estado de hierro materno o la reserva de hierro materno durante el embarazo, como los niveles de ferritina sérica (FS), la concentración del receptor de transferrina soluble (sTfR) y el índice del receptor de transferrina – ferritina (sTfR/logFS). La concentración de FS se ha examinado con mayor frecuencia en relación con el riesgo de DMG. Una asociación significativa y positiva entre la concentración de SF y GDM se ha observado en varios estudios, aunque no en todos, con la concentración de FS medida durante o cerca del momento del diagnóstico de DMG. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la FS también es un reactante de fase aguda que puede aumentar como resultado de la inflamación subclínica asociada con la DMG. Por ello el valor de la ferritina debe ser ajustado dependiendo de los niveles de inflamación, por lo que el centro de control y prevención de enfermedades (CDC), recomendó medir al menos

un parámetro biomarcador de inflamación como la proteína C reactiva cuando se mida el estatus de hierro corporal. En general, los hallazgos de los estudios prospectivos respaldan constantemente que las altas concentraciones de FS en el embarazo están asociadas con un riesgo elevado de DMG. (8) (9) (10) (11).

Khambalia AZ et al. (12) realizaron un estudio de cohortes que examinó las reservas corporales de hierro durante el primer trimestre y el riesgo subsiguiente de diabetes gestacional. Analizaron en sangre ferritina, receptor soluble de transferrina y proteína C reactiva. De 3776 mujeres, el 3,4% desarrolló diabetes gestacional. Los análisis ajustados encontraron mayores probabilidades de diabetes gestacional para la ferritina (OR 1,41; IC del 95%: 1,11; 1,78), pero no para el receptor de transferrina soluble (OR 1,00; IC del 95%: 0,97; 1,03) por unidad de aumento del biomarcador. El aumento del riesgo de diabetes gestacional se asoció con niveles más altos de ferritina, hierro sérico y la ingesta de hierro hemo en la dieta.

Lu Zhao et al. (13) realizaron una revisión sistemática, incluyeron 25 estudios en el análisis cualitativo, y se incluyeron 23 estudios con 29 378 participantes y 3034 pacientes con DMG en el análisis cuantitativo. Las reservas de hierro corporal, representadas por el nivel de ferritina sérica, se correlacionaron con el riesgo de DMG (RR = 1,64, IC del 95%: 1,27 a 2,11). Además, las concentraciones tanto de ferritina sérica como de hierro sérico aumentaron en los pacientes con DMG, en comparación con los individuos sin DMG.

Guo, W et al. (14) en su estudio de cohortes, seleccionaron mujeres embarazadas espontáneamente con feto único. Se midió hierro, ferritina sérica y glucosa en sangre en ayunas a las 12 semanas de gestación, también se realizó la prueba de tolerancia oral con 75g de glucosa entre las 24-26 semanas. Las gestantes se dividieron en grupo DMG (N=52) y grupo control (N=310). Los niveles séricos de ferritina y hierro a las 12 semanas de gestación en el grupo de DMG fueron más altos que los del grupo control (P <0,05). Los valores de corte de ferritina sérica y hierro a las 12 semanas de gestación en la predicción de DMG fueron 67,8 µg / L y 52,9 mmol/L respectivamente.

Kataria Y et al. (3) en su metanálisis sugirió que las diferencias medias en la saturación de hierro, ferritina, hemoglobina y transferrina circulantes eran más altas en las mujeres con DMG en comparación con las mujeres sin DMG, y el aumento de ferritina, hemoglobina y de la ingesta de hierro hemo en la dieta se asoció con mayores razones de probabilidad para GDM. Sin embargo, la asociación observada entre ferritina y DMG podría ser un reflejo de la inflamación subyacente y no del estado del hierro, se sabe que los marcadores de inflamación como la proteína C reactiva también se han asociado con la DMG. Hasta la fecha, solo unos pocos estudios evaluaron simultáneamente la Proteína C Reactiva y la ferritina con DMG, estos estudios mostraron que los individuos con niveles más altos de ferritina sérica y Proteína C Reactiva tenían el mayor riesgo de DMG, esto sugiere que la inflamación puede mediar en el desarrollo de DMG, algunos estudios encontraron que el mecanismo ferritina-inflamación-DMG es la base fisiopatológica, así como una parte importante en el desarrollo de DMG (15).

Los estudios proporcionan evidencia de que las mujeres embarazadas con altos niveles de reserva de hierro podrían ser propensas a la DMG. Sin embargo, deben evaluarse estudios adicionales y según la investigación existente, los mecanismos biológicos entre la ferritina alta y la DMG no están claros. Dado que la DMG aumenta el riesgo de complicaciones maternas, fetales y neonatales convirtiéndose en un serio desafío para la salud pública, por ello en este estudio nos planteamos determinar si existe una relación entre los niveles de reserva de hierro y el desarrollo de la diabetes gestacional, del mismo modo se determinará el nivel de reserva de hierro que constituye un factor de riesgo para DMG, con estos datos se podrá establecer un mejor control en las gestantes que pudieran presentar antecedentes de hiperglicemia o factores de riesgo para ella, evitando el desencadenamiento de la enfermedad, además contribuiremos con la documentación de la información ya que en nuestro medio no contamos con investigaciones en el tema.

1.1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Existe relación entre los niveles de reserva de hierro y la diabetes gestacional?

1.2 HIPÓTESIS

HIPÓTESIS NULA (H₀): No existe relación entre los niveles de reserva de hierro y la diabetes gestacional.

HIPÓTESIS ALTERNATIVA (H₁): Existe relación entre los niveles de reserva de hierro y la diabetes gestacional.

1.3 OBJETIVOS

Objetivo General

- Determinar si existe relación entre los niveles de reserva de hierro y el desarrollo de la diabetes gestacional.

Objetivos específicos

- Precisar el nivel de reserva de hierro como factor de riesgo para diabetes gestacional.
- Establecer las condiciones asociadas a la elevación de la reserva de hierro y su relación con la diabetes gestacional.

II. MATERIAL Y METODO:

2.1. Diseño de estudio:

El presente estudio es una Revisión Sistemática.

2.2. Población:

Constituida por todos los artículos de la base de datos Medline, Elsevier, Scielo, EBSCO y LILACS.

2.3 Criterios de Selección:

Criterios de Inclusión

- Artículos originales cuya antigüedad no sea mayor a cinco años.
- Artículos en idioma español e inglés
- Estudios que hayan investigado las reservas de hierro (ferritina sérica o plasmática en el primer trimestre) y diabetes gestacional (diagnosticada entre las 24-28 semanas de gestación), en cuyos resultados se exprese RR, OR y características de su población.
- Estudios cuya población sean gestantes mayores de 18 años, cuyas participantes no tengan diabetes previa al embarazo (diabetes tipo 1 o 2).

Criterios de Exclusión

- Estudios transeccionales, reporte de casos, serie de casos.
- Revisiones sistemáticas.
- Artículos de antigüedad mayor de 5 años

2.4 Definición operacional de variables

Variable	Tipo	Escala de medición	Indicador
Variable independiente			
Reserva de hierro	Cualitativa	Nominal	Sí / No
Marcadores de reserva de hierro			
Ferritina sérica	Cuantitativa	Intervalo	µg / L
Receptor soluble de transferrina	Cuantitativa	Intervalo	mg / L
Variable dependiente			
Diabetes gestacional	Cualitativa	Nominal	SÍ / No

Variable	Tipo	Escala de medición	Indicador
Variables intervinientes			
Edad materna	Cualitativa	Razón	Años y meses
Edad gestacional	Cuantitativa	Razón	meses
IMC	Cuantitativa	Razón	kg/m ²
Proteína C reactiva	Cuantitativa	Razón	mg/L

Definiciones Operacionales:

- **Diabetes Gestacional:** es una condición temporal que eleva el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 a largo plazo. Aparece durante el embarazo cuando los niveles de glucosa en sangre están por encima de lo normal, pero aún son inferiores al diagnóstico de diabetes. Se diagnostica a través de pruebas prenatales del nivel de glucosa en sangre, más que porque la paciente presente síntomas (OMS 2020) (16).
- **Ferritina sérica:** La ferritina es una proteína intracelular hueca compuesta de una cubierta proteínica formada por 24 subunidades que rodea un núcleo que puede almacenar hasta 4000 o 4500 átomos de hierro. La ferritina se secreta hacia el plasma en pequeñas cantidades. La concentración plasmática se correlaciona positivamente con la magnitud de las reservas totales de hierro corporal, en ausencia de inflamación (17).
- **Receptor soluble de transferrina:** es una glicoproteína transmembrana, que se expresa primariamente sobre la superficie de las células eritroides y en menor grado en otros tejidos. Su función es controlar la incorporación de hierro (Fe) circulante para la síntesis de la hemoglobina (Hb) de acuerdo a los requerimientos intracelulares. En plasma se encuentra una fracción soluble del receptor (RTFs) que representa una fracción monomérica del RTF de membrana (18).
- **Índice Receptor soluble de transferrina - ferritina:** marcador del contenido de hierro. Diseñado para evaluar cambios en el hierro funcional y de reserva, se afecta menos ante la inflamación (19).
- **Edad gestacional:** es el número de días transcurridos desde el primer día de la última menstruación del ciclo concepcional (FUR), hasta la fecha actual. Se expresa en semanas y días, ejemplo 27+4 son 27 semanas y 4 días. La gestación dura en promedio 280 días (40 semanas) con una DS de ± 2 semanas (38 a 42 semanas), sin embargo, el periodo de menor riesgo perinatal es entre 38 y 41 semanas (20).
- **Índice de masa corporal:** peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros (kg/m^2). Es un índice utilizado frecuentemente para clasificar

el sobrepeso y la obesidad en adultos. La OMS define el sobrepeso como un IMC igual o superior a 25, y la obesidad como un IMC igual o superior a 30 (21).

- **Proteína C reactiva:** es un integrante característico de las proteínas de “fase aguda”, cuya síntesis aumenta extraordinariamente en los procesos inflamatorios. La velocidad de secreción (no solo de síntesis) está enormemente acelerada en situaciones de fase aguda (22).

2.5 Procedimientos y Técnica

Se solicitó la aprobación del presente proyecto a la Comisión de investigación de la Escuela de Medicina.

2.5.1 Métodos de búsqueda para la identificación de estudios

Búsqueda electrónica:

Se inició con la recolección de estudios en las bases de datos MEDLINE, ELSEVIER, SCIELO Y LILACS, a través de sus motores de búsqueda pub med, Science Direct, EBSCO, BVS, scielo, utilizando las estrategias de búsqueda.

Dos investigadores (autor y asesor) revisaron cada uno, los títulos y resúmenes de los estudios que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, estos fueron buscados en texto completo.

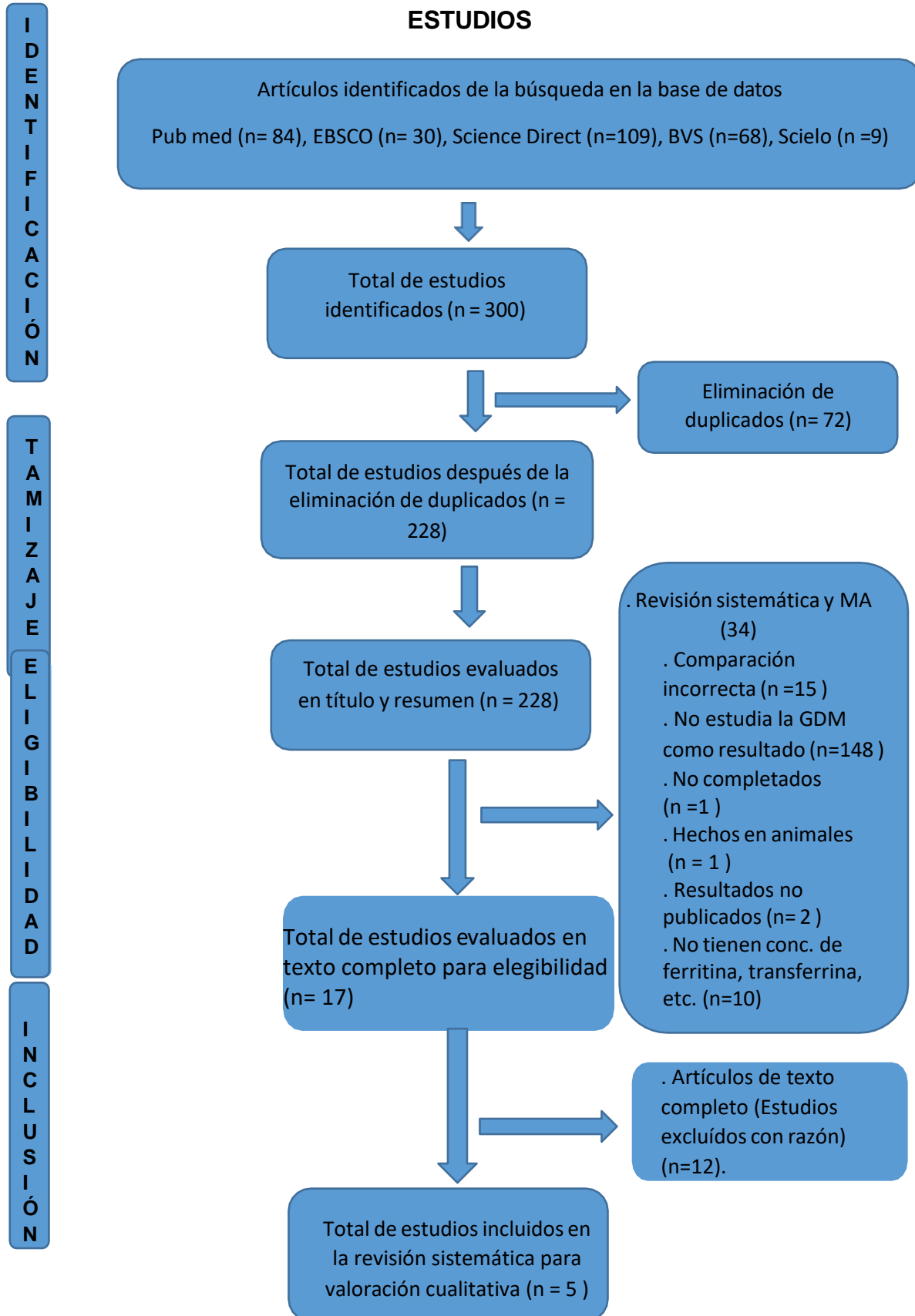
2.5.2 Extracción y análisis de los datos

Selección de estudios:

Los estudios que cumplieron los criterios de inclusión fueron seleccionados, se utilizó el programa EndNote para almacenar los artículos con sus referencias bibliográficas y eliminar los artículos duplicados.

Para la selección de artículos se siguió el diagrama de flujo PRISMA (23) (Figura 1).

FIGURA N° 01. DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA PARA LA SELECCIÓN DE ESTUDIOS



Extracción y manejo de datos:

De los artículos almacenados, se realizó la extracción de datos relevantes y significativos en el software Microsoft Excel 2016, se consideró datos como: nombre del artículo, autor, año, tipo de estudio, población (edad media, género), concentración de ferritina sérica, receptor soluble de transferrina, edad gestacional, etc.

Con la base de datos completa, se procedió a realizar el análisis de los resultados obtenidos mediante el programa Revman 5.4 y posteriormente se redactó el informe.

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos:

Para evaluar el riesgo de sesgo de los artículos observacionales, se empleó la escala Newcastle – Ottawa (NOS), la cual se basa en un sistema de puntuación mediante estrellas y evalúa tres áreas: selección de los grupos de estudio (4 estrellas), comparabilidad de los grupos a estudiar (2 estrellas) y determinación de la exposición en los estudios de casos y controles; o desenlace de interés en los estudios de cohorte (3 estrellas), permitiendo un puntaje máximo de 9 estrellas y considerándose como bajo riesgo de sesgo a una calificación entre 7-9 (24)

2.6 Aspectos éticos

Puesto que nuestra investigación se basa en el análisis de datos secundarios previamente publicados, que cumplieron con aspectos éticos determinados y además son de acceso libre, la aprobación de este estudio por un comité de ética no fue indispensable.

III. RESULTADOS

- **Estudios incluidos**

Se incluyeron cinco artículos en la revisión, de los cuales 3 fueron estudios observacionales cohortes prospectivas, y 2 estudios casos y controles (tabla N°1). Entre las cohortes, el estudio de S. Soheilykhah, et al. desarrollado en Irán en el año 2017, el cual incluyó a 1279 pacientes gestantes entre 22-34 años, entre las 12-16 semanas se midió ferritina sérica, hierro sérico, hemoglobina y capacidad total de unión al hierro, y entre las semanas 24-28 se realizó la prueba de tolerancia oral de la glucosa para el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional (DMG). Se dividió el total en dos grupos: 998 pacientes no presentaron DMG y 281 pacientes desarrollaron DMG, se compararon las concentraciones de ferritina en ambos grupos (25).

La cohorte prospectiva de S.Zein, et al. realizada en el 2015, donde participaron 104 gestantes entre 22-33 años, a quienes se les determinó la ferritina sérica, proteína C reactiva, glucosa plasmática en ayunas y hemoglobina en el primer trimestre del embarazo (6-11 semanas). Los participantes se dividieron en cuatro cuartiles según los valores de ferritina. Entre las 24-28 semanas se les realizó la prueba de tolerancia oral a la glucosa, ferritina sérica, hemoglobina, índice de masa corporal y la evaluación de la resistencia a la insulina (HOMA-IR). Se determinó las asociaciones entre los niveles de ferritina y los valores del test de tolerancia oral a la glucosa, así como las correlaciones entre niveles de ferritina y glucemia, valores de Hb y PCR (26).

Y.Cheng, et al. en su cohorte prospectiva del 2019, realizada en China, participaron 851 mujeres embarazadas entre 10-20 semanas de gestación, las cuales se dividieron en cuartiles según sus niveles de ferritina sérica y según la edad en 2 grupos: ≤ 35 años y > 35 años, se determinó también IMC, hemoglobina, presión arterial media, perfil lipídico, hemoglobina glicosilada. Entre las 24-28 semanas de gestación se les realizó una prueba de tolerancia oral a la glucosa de 75 g para el diagnóstico de DMG. Se midió el nivel de ferritina sérica de mujeres al comienzo del

embarazo para evaluar el riesgo de DMG en mujeres embarazadas que tienen un alto nivel de almacenamiento de hierro inicial, o no presentan anemia o que tienen sobrepeso u obesidad (27).

Bowers K. et al. realizó un estudio en USA en el 2016, las mujeres fueron reclutadas en el primer trimestre del embarazo. Se seleccionaron 350 mujeres con gestación única con DMG asignadas como casos, cuya edad fue de 32.2 ± 4.3 años y 349 mujeres con gestación única sin DMG asignadas como controles, cuya edad fue de 29.9 ± 4.2 años. La recolección de muestras se realizó en 2 momentos: entre las 6-12 semanas y entre 24-25 semanas. Se midieron ferritina plasmática, receptor soluble de transferrina, Ferritin:sTfR ratio, proteína C reactiva. Se utilizó regresión logística para estimar el OR de DMG asociado con quintiles de biomarcadores plasmáticos de las reservas corporales de hierro ya mencionadas (28).

Rawal S. et al. USA 2017, estudio en el que participaron 107 mujeres con DMG asignadas como casos y 214 mujeres sin DMG asignadas como controles, se determinó hepcidina plasmática, ferritina y receptor soluble de transferrina en plasma (sTfR) y se halló la relación sTfR: ferritina, distribuyéndose las mediciones en cuartiles, se realizó los análisis en las semanas de gestación 10-14, 15-26, 23-31 y 33-39). Se obtuvo los OR ajustados (IC del 95%) para GDM de acuerdo con los cuartiles de hepcidina, ferritina, sTfR y la relación de sTfR: ferritina (29).

TABLA N°1A: CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN

AUTOR	AÑO	PAÍS	DISEÑO DEL ESTUDIO	N°DE PAC.ANALIZADOS	EDAD	EXÁMENES DE LABORATORIO / E.G(SEMANAS)	DETERMINACIÓN DE GDM / E.G(SEMANAS)
S. Zein, et al.	2015	LIBANO	COHORTE PROSPECTIVA	104	20-33	Ferritina (Ensayo de Quimioluminiscencia) /6-11 y 24-28	OGTT/24-28
K. A. Bowers, et al.	2016	USA	CASO-CONTROL	699	25.7 - 36.5	Ferritina y receptor soluble de transferrina (immunoturbidimetric assay) /6-12	OGTT/24-25
S. Rawal, et al.	2017	USA	CASO-CONTROL	321	18-40	hepcidina, ferritina, receptor soluble de transferrina, sTfR: ferritin ratio (immunoturbidimetric assay) / 10-14 y 15-26	Carpenter y Criterios de Dx Coustan/ 15-26 semanas
S. Soheilykhah, et al.	2017	IRAN	COHORTE PROSPECTIVA	1279	22.6-34.8	ferritina sérica, hierro sérico, Hb, capacidad total de unión al hierro (spectrophotometry método) /12-16	OGTT/24-28
Y. Cheng, et al.	2020	CHINA	COHORTE PROSPECTIVA	851	≤35 y ≥35	ferritina sérica, IMC, hemoglobina, HbA1, presión arterial media, perfil lipídico/10-20 ((immunoturb)	OGTT/24-28

TABLA N°1B: CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN

AUTOR	DISEÑO DEL ESTUDIO	ETNIA	N°PARTIC	TRIMESTRE DE GESTACIÓN	BIOMARCAD OR DE FIERRO	AJUSTE DE VARIABLES	ODDS RATIO - IC (95%) ORs
S. Zein, et al. 2015 Líbano	Cohorte prospectiva	No indica	104	Primer trimestre	Serum Ferritina	Multivariable	Q1: <38.5 ug/L Q2: ≥38.5 ug/L 1 1.62 (0.20-12.95)
K. A. Bowers, et al. 2016 USA	Caso-control	No indica	699	Primer trimestre	Plasma ferritin	Edad, historia familiar de diabetes, paridad, IMC pre-gestac, PCR, LDL	Q1: 25.0 ug/L Q2: 45.0 ug/L Q3: 66.0 ug/L Q4: 87.0 ug/L Q5: 141.0 ug/L 1 1.17 (0.65-2.11) 1.84 (1.03-3.28) 0.77 (0.43-1.40) 2.22 (1.23-4.01)
					Receptor soluble de transferrina (sTfR)		Q1: 0.79 mg/L Q2: 1.08 mg/L Q3: 1.34 mg/L Q4: 1.65 mg/L Q5: 2.26 mg/L 1 1.82 (1.02-3.22) 1.33 (0.75-2.37) 1.63 (0.92-2.89) 1.48 (0.82-2.70)
S. Rawal, et al. 2017 USA	Caso-control	Blanco no hispano, negro no hispano, Hispano o asiático/ Isleño del pacifico	321	Primer trimestre	Plasma ferritin	Edad materna y gestacional, etnia, nuliparidad, educación, cigarro, alcohol, IMC antes del emb, historia familiar de diabetes, PCR	Q1: ≤77.05 pmol/L Q2: 77.06 -118.70 pmol/L Q3: 118.80-173.90 pmol/L Q4: ≥174.00 pmol/L 1 1.57 (0.69-3.56) 1.71 (0.75-3.90) 2.43 (1.12-5.28)
					Receptor soluble de transferrina (sTfR)		Q1: ≤22.3 nmol/L Q2: 22.4 -27.1 nmol/L Q3: 27.2-33.8 nmol/L Q4: ≥33.9 nmol/L 1 0.99 (0.45-2.17) 1.89 (0.41-1.91) 1 (0.45-2.20)
S. Soheilyk hah, et al 2017, IRAN	Cohorte prospectiva	Aryan	1279	Primer trimestre	Serum ferritin	Edad, nivel de educación, paridad	Q1: <45 ng/mL Q2: ≥45 ng/mL 1 1.3 (0.95-1.8)
Y. Cheng, et al. 2020 CHINA	Cohorte prospectiva	No indica	851	Primer trimestre	Serum ferritin	Edad, IMC antes del emb, edad gest. en la visita inicial, aum de peso antes del emb, Hb, CT, LDL, historia familiar de diabetes o SOP	Q1: ≤35.9 ug/L Q2: 35.9-59.4 ug/L Q3: 59.4-87.2 ug/L Q4: ≥87.2 ug/L 1 1.35 (0.72-2.54) 1.97 (1.07-3.61) 2.18 (1.19-3.99)

3.1 Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Para los estudios observacionales, se empleó la escala Newcastle-Ottawa para evaluar el riesgo de sesgo (24)(30). Los 3 artículos de las cohortes fueron valorados como bajo riesgo de sesgo (≥ 7 estrellas), el primero obtuvo una puntuación de 9 estrellas, el segundo de 8 y el tercero de 8. (Tabla N°02). Los dos artículos de casos y controles fueron valorados como bajo riesgo de sesgo (≥ 7 estrellas), el primero obtuvo una puntuación de 7 estrellas y el segundo de 7. (Tabla N°3)

TABLA N°2 EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO DE LAS COHORTES - ESCALA DE NEW CASTLE OTAWA

	Z. SEIN, ET AL	S. SOHEILYKHAH, ET AL.	Y. CHENG, ET AL.
SELECCIÓN DE GRUPOS DE ESTUDIO			
Representatividad de la cohorte expuesta	El estudio fue realizado en Bahman, en el hospital de Beirut - Líbano entre diciembre 2012 y noviembre 2013. Incluyó a 104 mujeres con embarazo único, con edad gestacional de 6-11 semanas, que realizaron su control prenatal en el hospital, se midió ferritina en el primer trimestre y a las 24-28 semanas se realizó la prueba de tolerancia oral para glucosa y ferritina sérica. (1 ★)	El estudio estuvo compuesto por 1279 mujeres embarazadas, con edad gestacional de 12-16 semanas. Fueron reclutadas de dos Clínicas (Hospitales Mojibian y Shahid Sadoughi) en Yazd, Irán, entre enero de 2010 y febrero de 2013. Se midió ferritina a las 12-16 semanas y a las 24-28 semanas se realizó la prueba de tolerancia oral para glucosa. (1 ★)	La población de estudio estuvo compuesta por 851 gestantes. que acudieron al Hospital de Obstetricia y Ginecología, de la Universidad de Fudan, Shanghai, China, para su control prenatal entre las 10-20 semanas de gestación, entre octubre y noviembre de 2015. (1 ★)
Selección de la cohorte no expuesta	Las pacientes que no presentaron DMG fueron seleccionadas de la	Las pacientes que no presentaron DMG fueron seleccionadas de la misma población	Las pacientes que no presentaron DMG fueron seleccionadas de la misma población

	misma población que la cohorte expuesta. (1 ★)	que la cohorte expuesta. (1 ★)	que la cohorte expuesta. (1 ★)
Verificación de la exposición	Los autores declararon que los registros de los biomarcadores de reserva de hierro, prueba de tolerancia oral para la glucosa, etc se recopilaron de los registros de las historias prenatales (1 ★)	Los autores declararon que los registros de los biomarcadores de reserva de hierro, prueba de tolerancia oral para la glucosa, etc se extrajeron de los registros de las historias clínicas. (1 ★)	Los autores declararon que los registros de los biomarcadores de reserva de hierro, prueba de tolerancia oral para la glucosa, etc se obtuvieron de los registros de la atención prenatal. (1 ★)
Demostración de que el resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio	El resultado principal a evaluar fue el diagnóstico de DMG en la semana 24-28 de gestación, lo cual no pudo estar presente al inicio del estudio. (1 ★)	El resultado principal a evaluar fue el diagnóstico de DMG en la semana 24-28 de gestación, lo cual no estuvo presente al inicio del estudio. (1 ★)	El resultado principal a evaluar fue el diagnóstico de DMG en la semana 24-28 de gestación, lo cual no estuvo presente al inicio del estudio. (1 ★)
COMPARABILIDAD			
Comparabilidad de la cohorte en base al diseño o análisis	La correlación se evaluó mediante el coeficiente de correlación de Spearman (rho) para variables no distribuidas normalmente. se realizó una regresión logística multivariante para examinar la influencia de la ferritina elevada (considerada como la variable independiente donde el grupo1 (<13 g /	Para la evaluación de la correlación fue usada la correlación de Spearman. Se realizaron análisis de regresión lineal múltiple utilizado para determinar las relaciones entre ferritina sérica elevada y la edad, el IMC antes del embarazo. (2 ★ ★)	Se utilizaron análisis de regresión lineal para examinar las relaciones entre la ferritina sérica elevada y edad, IMC, PAM, HbA1c, Hb, Hto, Colesterol total, TG, HLD, LDL, glucosa plasmática en ayunas. El análisis de regresión logística uso el test de Wald

	L) es referente) sobre el		para determinar
	riesgo de desarrollo de DMG (variable dependiente). (2 ★ ★)		la influencia de la ferritina sérica elevada sobre el riesgo de DMG. (2 ★ ★)
DESENLACE			
Evaluación de los desenlaces	Los desenlaces a evaluar fueron verificados en las historias clínicas prenatales de las pacientes. (1 ★)	Los desenlaces a evaluar fueron verificados en los registros de las historias clínicas de las pacientes. (1 ★)	Los desenlaces a evaluar fueron verificados en los registros electrónicos de las historias clínicas de las pacientes. (1 ★)
Periodo de seguimiento suficiente para el desarrollo de los desenlaces	El tiempo de seguimiento fue de 8 meses de gestación. (1 ★)	El tiempo de seguimiento fue de 7 meses de gestación. (1 ★)	El tiempo de seguimiento fue de 7 meses de gestación. (1 ★)
Idoneidad del seguimiento de las cohortes	No hubo pérdida de los pacientes durante el seguimiento. (1 ★)	Hubo pérdida de 79 pacientes (5.7%) durante el seguimiento, los investigadores no proporcionaron ninguna descripción de las pérdidas.	Hubo pérdida de 49 pacientes (5.4%) durante el seguimiento, los investigadores detallaron las causas de las pérdidas.
TOTAL	9 ESTRELLAS	8 ESTRELLAS	8 ESTRELLAS

TABLA N°3 EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO DE LOS CASOS Y CONTROLES – ESCALA DE NEW CASTLE OTAWA

	K. A. BOWERS, ET AL.	S. RAWAL, ET AL.
SELECCIÓN DE GRUPOS DE ESTUDIO		
¿Es la definición de caso adecuada?	Sí. Se seleccionaron como “casos” a pacientes que informaron diabetes durante el embarazo o durante las entrevistas telefónicas o tenían un diagnóstico de DMG registrado. (1 ★)	Sí. Se seleccionaron como “casos” a mujeres con DMG mediante la revisión de la historia clínica. El diagnóstico de DMG se basó en los criterios de diagnóstico de Carpenter y Coustan. (1 ★)
Representatividad de los casos	Todos los casos fueron extraídos del Registro nacional de pacientes para el índice del embarazo y del registro hospitalario de Cincinnati-Dinamarca (1 ★)	El presente fue un estudio multicéntrico, realizado en 12 centros hospitalarios y clínicas de USA, conformando una cohorte única (2009-2013), del Instituto Nacional de Salud Infantil y estudios de crecimiento fetal de desarrollo humano (NICHD), los casos fueron seleccionados mediante la revisión de la historia clínica. (1 ★)
Selección de los controles	Los controles se seleccionaron al azar de 2000 mujeres muestreadas al azar de la cohorte DNBC, se seleccionaron nuevamente al azar 349 controles. (1 ★)	Los controles fueron seleccionados al azar de la cohorte original (2009-2013) del Instituto Nacional de Salud Infantil y estudios de crecimiento fetal de desarrollo humano (NICHD) de donde se extrajeron los casos. (1 ★)
Definición de controles	Pacientes gestantes con embarazo único para quienes	Pacientes gestantes sin DMG seleccionados al azar, la

	se disponía de registros hospitalarios que indicaban claramente que no tenían DMG. (1 ★)	raza/etnia (blanco no hispano, negro no hispano, hispano o asiático/isleño del Pacífico) pertenecientes a la cohorte original. (1 ★)
COMPARABILIDAD		
Comparabilidad de casos y controles en base al diseño o análisis	Se utilizaron pruebas t y de chi-cuadrado para determinar si las diferencias eran estadísticamente diferentes. La regresión logística multivariante se utilizó para estimar el OR de DMG a través de quintiles de biomarcadores. Los modelos se ajustaron por edad materna, IMC antes del embarazo, antecedentes familiares de diabetes, ejercicio durante el embarazo y paridad, PCR y LDL-ox. (1 ★)	Las diferencias entre casos y controles se analizaron utilizando modelos lineales generalizados para variables continuas y regresión logística binomial/multinomial para variables categóricas, que representan los pares de casos y controles emparejados. Para cada marcador de hierro, se estimaron los OR de DMG por cuartiles crudos y ajustados en las semanas 10-14 y 15-26 utilizando modelos de regresión logística. (1 ★)
EXPOSICIÓN		
Determinación de la exposición	Se tuvo acceso a los registros hospitalarios y se utilizaron los diagnósticos de DMG del Registro nacional de pacientes para el índice de embarazo. (1 ★)	Se tuvo acceso a las historias clínicas de los centros hospitalarios y clínicas de USA, que formaban parte de la cohorte original (2009-2013). (1 ★)
Mismo método de verificación de casos y controles	Sí (1 ★)	Sí (1 ★)
Tasa de no respuesta	No se describe en el estudio.	No se describe en el estudio.
TOTAL	7 ESTRELLAS	7 ESTRELLAS

Figura 2. Gráfico de barras del riesgo de sesgo de los estudios observacionales (cohortes y caso-control)

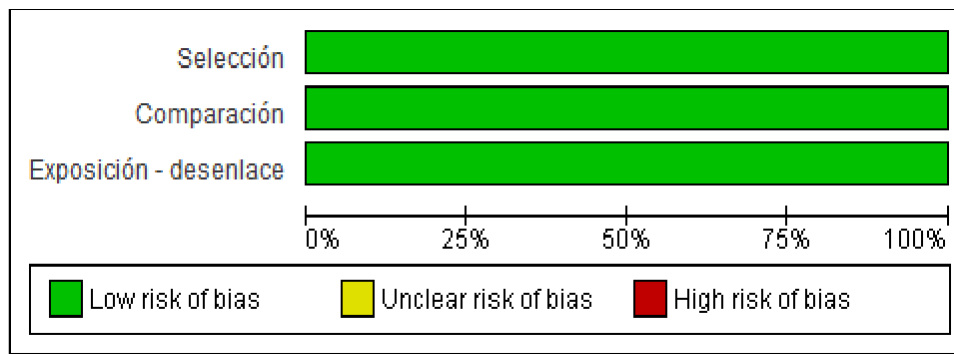
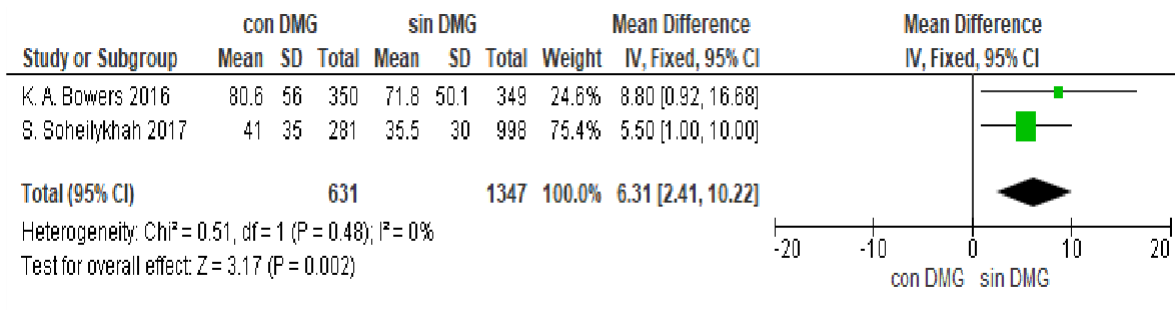


Figura 3. Resumen del riesgo de sesgo de los estudios observacionales (cohortes y caso-control)

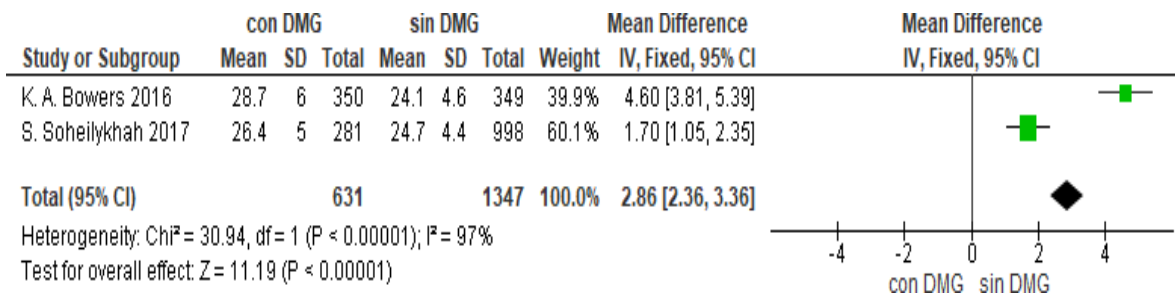
	Selección	Comparación	Exposición - desenlace
K. A. Bowers 2016	+	+	+
S. Rawal 2017	+	+	+
S. Soheilykhah 2017	+	+	+
S. Zein 2015	+	+	+
Y. Cheng 2020	+	+	+

FIGURA 4: NIVELES DE FERRITINA EN PACIENTES GESTANTES CON DMG Y SIN DMG



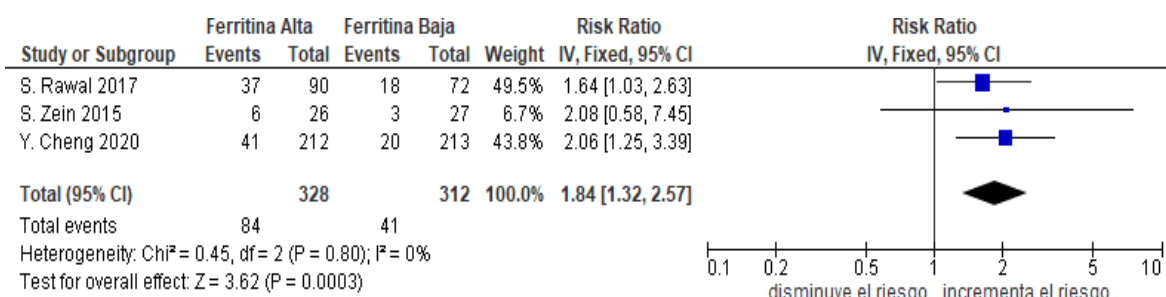
Se encontró una diferencia significativa respecto a la media en los niveles de ferritina en las pacientes que presentaron DMG comparado con el grupo de pacientes que no presentaron DMG (MD 6.31; IC95% 2.41 a 10.22; p=0.002. Los presentes estudios no presentaron heterogeneidad estadística (I²=0%).

FIGURA 5: VALORES DE IMC(Kg/m²) ANTES DEL EMBARAZO EN GESTANTES CON DMG Y SIN DMG



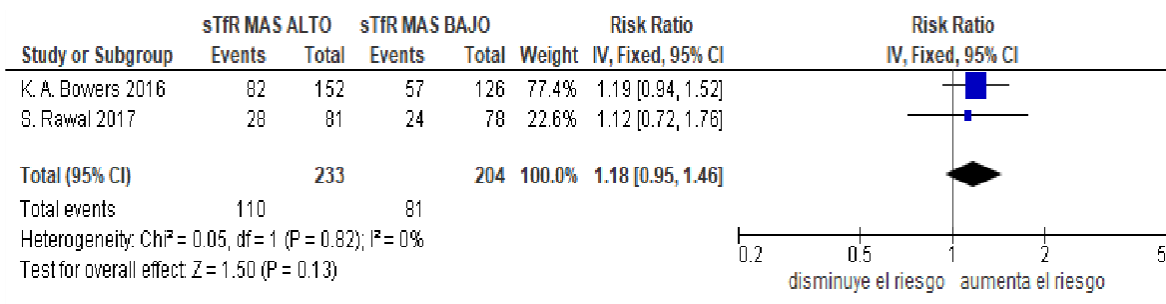
Se encontró una diferencia significativa respecto a la media en los valores de IMC antes del embarazo en las pacientes que presentaron DMG comparado con el grupo de pacientes que no presentaron DMG (MD 2.86; IC95% 2.36 a 3.36; p<0.00001. Los presentes estudios presentaron alta heterogeneidad estadística (I²=97%).

FIGURA 6: FERRITINA ALTA Vs FERRITINA BAJA EN EL RIESGO DE DESARROLLAR DIABETES MELLITUS GESTACIONAL



Se evidenció una diferencia estadísticamente significativa entre el riesgo de desarrollo DMG en pacientes que con altos niveles de ferritina en el primer trimestre a comparación de las que tuvieron bajos niveles de ferritina (RR: 1.84, IC 95% 1.32 – 2.57, P: 0.0003). Se incrementa el riesgo de desarrollar DMG en un 84%. Los presentes estudios no presentaron heterogeneidad estadística (I²=0%).

FIGURA 7: sTfR ALTO Vs sTfR BAJO EN EL RIESGO DE DESARROLLAR DIABETES MELLITUS GESTACIONAL



No se halló una diferencia estadísticamente significativa entre el riesgo de desarrollar GDM en pacientes con niveles más altos de sTfR, comparado con las pacientes con niveles más bajos durante el primer trimestre de gestación (RR: 1.18, IC 95% 0.95 – 1.46, P: 0.13). Los presentes estudios no presentaron heterogeneidad estadística (I²=0%).

IV. DISCUSIÓN

En el metaanálisis se encontró que los niveles de ferritina alta en el primer trimestre de gestación se asociaron significativamente con un riesgo elevado de DMG, RR:1.84 IC 95% (1.32-2.57), $I^2=0\%$ $p=0.0003$, lo que significa que incrementa el riesgo de desarrollar DMG en un 84%, dichos resultados son consecuentes con los de Fernández-Cao JC, Aranda N and Ribot B (6), en su revisión sistemática encontró que los niveles altos de ferritina se relacionaron con un mayor riesgo de DMG, aumentando el riesgo en más del doble, en el primer y tercer trimestre OR = 2,09; IC 95%: 1,48- 2,96, $I^2 = 0,7\%$. Asimismo, Fu S et al (31), señala que los niveles más altos de ferritina tuvieron una asociación significativa con un mayor riesgo de DMG. El RR fue de 3,22 (IC 95%: 1,73-6,00) $I^2 = 0\%$ para los estudios de cohortes prospectivas; y concuerda también con el estudio de Sun C et al (15) en el cual señala que el RR al comparar las categorías de concentración más altas de ferritina con las más bajas fue 1,87 (IC 95%: 1,50-2,34; $I^2 = 20,1\%$).

En cuanto al receptor soluble de transferrina (sTfR) no se halló una diferencia significativa entre el riesgo de desarrollar GDM en pacientes con niveles altos del receptor versus niveles bajos durante el primer trimestre de gestación (RR: 1.18, IC 95% 0.95 – 1.46, P: 0.13), similar a la revisión de Khambalia et al (12) con un OR 1,00; IC del 95%: 0,97; 1,03.

Los niveles de sTfR tienden a aumentar solo en presencia de una deficiencia funcional de hierro, por ello su concentración aumenta en la medida que el embarazo progresa, lo cual es reflejo de mayor eritropoyesis, el sTfR es más bajo al principio de la gestación (32). Por lo tanto, los niveles de sTfR por sí solos podrían no haber sido un indicador apropiado del estado del hierro en nuestra muestra ni asociarse al riesgo de DMG.

La diferencia de medias de los niveles de ferritina en las pacientes con DMG comparado con el grupo de pacientes que no la presentaron fue estadísticamente significativa (MD 6.31; IC95% 2.41 a 10.22); $p=0.002$, similar al metaanálisis de

Kataria et al (3), en donde las diferencias de medias en la saturación de hierro, ferritina, hemoglobina y transferrina circulantes eran más altas en las mujeres con DMG en comparación con las mujeres sin DMG. En los estudios incluidos todos los promedios de ferritina fueron más altos en las pacientes con DMG que en las que no presentaron DMG.

Se encontró una diferencia significativa respecto a la media en los valores de IMC antes del embarazo en las pacientes con DMG comparado con el grupo de pacientes sin DMG (MD 2.86; IC95% 2.36 a 3.36); $p < 0.00001$, aunque con una alta heterogeneidad estadística ($I^2 = 97\%$). Nuestros resultados concuerdan con Giannakou K. et al (33) que señala que el peso materno, determinado a partir del IMC antes de la concepción, es fundamental para el desarrollo de resistencia a la insulina, diabetes tipo II, así como DMG; sugiere que el aumento del IMC, sobrepeso y obesidad constituye la evidencia consistente más sólida de una asociación con DMG.

Según, Hedderson M. et al (34) tanto el IMC basal como el anterior al embarazo se asociaron positivamente con el riesgo de DMG, pero el IMC previo al embarazo se asoció más fuertemente, las mujeres que aumentaron de peso a una tasa de 2,3 a 10,0 kg/año tenían un riesgo 2,5 veces mayor de DMG (OR: 2,61 [IC del 95%: 1,50-4,57]). Además, Bowers K. et al (28) señaló que las concentraciones de ferritina al comienzo del embarazo se asociaron significativa y positivamente con el riesgo de DMG incluso después de ajustar el IMC antes del embarazo y factores de riesgo adicionales de DMG. La asociación pareció ser más fuerte en las mujeres fumadoras ($P = 0,03$) y con hijos ($P = 0,01$) que en sus contrapartes no fumadoras y nulíparas.

Zhang C and Rawal S (2) señala que los estudios prospectivos que miden la concentración de SF mucho antes del diagnóstico de DMG son fundamentales para excluir la posibilidad de una causalidad inversa, ya que es un reactante de fase aguda y podría estar aumentada como resultado de la inflamación subclínica por la DMG.

Rawal S. et al (29) fue el único estudio que analizó todos los biomarcadores de reserva de hierro, Bowers K A et al (28) analizó ferritina y receptor soluble de

transferrina, el resto de estudios, solo ferritina. Sin embargo, Kataria Y et al (3) en su revisión sugiere que ningún biomarcador de hierro circulante por sí solo refleja el estado real del hierro, la utilidad clínica del hierro, ferritina, transferrina, saturación de transferrina, receptor soluble de transferrina es mejor cuando se usa en combinación.

Entre los estudios incluidos en nuestra revisión Soheilykhah S et al (25), Bowers K A et al (28), Rawal S et al (29) declararon que las participantes consumieron una suplementación de hierro elemental (Fe°) $\geq 50\text{mg/d}$, Cheng Y et al (27) señaló que solo las gestantes diagnosticadas con anemia (ferritina $< 30\text{ug/l}$) recibieron hierro elemental (19.2%) y Zein S et al (26) declaró que todas las gestantes solo consumieron $9.84 \pm 2.99 \text{ mg de Fe}^{\circ}/\text{d}$. Asimismo Kinumen K. et al (35) reportó que no se observaron diferencias significativas en los resultados metabólicos (glucosuria o DMG) entre mujeres a las que se les recomendó tomar suplementos de hierro de rutina (100mg de Fe°) y mujeres a las que no se les aconsejó que tomaran suplementos de hierro a menos que estuvieran anémicas, sin embargo, Hao L. et al (36) señaló que había una correlación positiva entre la ingesta promedio de suplemento de hierro y la aparición de DMG en mujeres durante el segundo trimestre del embarazo (OR =1.059, IC 95% 1.016- 1.104). No encontró correlación entre la ingesta de hierro al comienzo del embarazo y la aparición de DMG. Además, Liu X and Pang J (37) en gestantes que recibieron suplementación de hierro a partir de las 16 semanas hasta el parto y con niveles normales de hemoglobina, encontraron que la suplementación no puede aumentar el riesgo de DMG para las gestantes ya que no hubo diferencias significativas en el desarrollo de DMG ($p= 0,96$). Como podemos observar la evidencia no es concluyente, por lo que se necesita de más estudios.

Para determinar el nivel de reserva de hierro como factor de riesgo para diabetes gestacional se tomó el cuartil, más alto ($\text{N}^{\circ}4$) de la semana 10-14 de gestación del estudio de Rawal S. et al (29), que fue $\geq 174 \text{ pmol/l}$ ó 77.5 ug/L , cuyo OR ajustado para diversos factores de riesgo intervinientes, fue de 2.43 (1.12-5.28) IC 95%, y que presentó la mayor cantidad de casos de DMG, este fue un estudio multirracial, con representatividad, donde las pacientes recibieron suplementación de hierro.

Las limitaciones de este estudio incluyen el número muy reducido de estudios observacionales publicados, esto puede deberse a que durante la búsqueda de artículos no se tuvo acceso a algunas bases de datos que requerían suscripción pagada. Asimismo, solo dos estudios incluidos presentaron heterogeneidad alta en el análisis del IMC antes del embarazo en gestantes con y sin DMG, debido a la diferencia en el número de participantes en los grupos control y de intervención en cada estudio; a su vez, respecto a la intervención, la mayoría de estudios encontrados no han analizado las concentraciones de todos los biomarcadores como hepcidina, índice receptor soluble de transferrina: ferritina, receptor soluble de transferrina; por lo que no se pudo hacer el análisis de más de 2 marcadores con todos los estudios.

V. CONCLUSIONES

1. Existe relación entre los niveles de reserva de hierro (ferritina sérica o plasmática) y el desarrollo de la diabetes mellitus gestacional.
2. El nivel de reserva de hierro como factor de riesgo para diabetes gestacional a las 10-14 semanas es ≥ 77.5 ug/l.
3. El sobrepeso u obesidad antes del embarazo y la multiparidad son condiciones a la elevación de reservas de hierro y están relacionadas con la diabetes gestacional.

VI. RECOMENDACIONES

1. Se sugiere la realización de estudios observacionales donde se analice ferritina sérica, receptor soluble de transferrina, hepcidina e índice receptor de transferrina soluble: ferritina para correlacionar sus concentraciones con el riesgo de diabetes gestacional, en donde también se incluyan a gestantes de diferentes etnias o razas.
2. Se sugiere que antes de iniciar la suplementación con hierro elemental, las gestantes sean sometidas a exámenes de Hb, hierro sérico, ferritina y que la suplementación solo se realice en las gestantes que presenten anemia, y no en todas las gestantes, debe obviarse especialmente en aquellas que tienen altas concentraciones de ferritina y que presenten factores de riesgo para DMG.
3. Se recomienda la detección precoz de los niveles séricos de ferritina para mejorar la tasa de detección de DMG y la prevención de casos.
4. Es recomendable que se desarrolle estudios sobre la suplementación con hierro en gestantes y su impacto en el desarrollo de la DMG.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brannon PM and Taylor CL. Iron Supplementation during Pregnancy and Infancy: Uncertainties and Implications for Research and Policy. *Nutrients*. 2017 Dec; 9(12): 1327.
2. Zhang C and Rawal S. Dietary iron intake, iron status, and gestational diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2017 Dec; 106(Suppl 6): 1672S–1680S.
3. Kataria, Y, Wu Y, Horskjær P H, Mandrup-Poulsen T, and Ellervik, C. Iron Status and Gestational Diabetes—A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018 May; 10(5): 621.
4. Amiri F N, Basirat Z, Omidvar S, Sharbatdaran M, Tilaki K H and Pouramir M, Comparison of the serum iron, ferritin levels and total iron-binding capacity between pregnant women with and without gestational diabetes. *J Nat Sci Biol Med*. 2013 Jul-Dec; 4(2): 302–305.
5. Zhuang T, Han H and Yang Z. Iron, Oxidative Stress and Gestational Diabetes. *Nutrients*. 2014 Sep; 6(9): 3968–3980.
6. Fernández-Cao JC, Aranda N and Ribot B. Elevated iron status and risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Matern Child Nutr*. 2017 Oct; 13(4): e12400.
7. Risco CJ. Gestación Múltiple como factor asociado para diabetes gestacional en el Hospital Belén de Trujillo, 2017. Tesis Médico Cirujano Universidad Privada Antenor Orrego. [Internet]. 2020; Disponible en: http://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/upaorep/2620/1/RE_MED.HUMA_CHRISTIAN.RISCO_GESTACION.MULTIPLE_DATOS.PDF
8. Martínez-Galiano J M, Amezcua-Prieto C, Cano-Ibañez N, Salcedo-Bellido I, Bueno-Cavanillas A, and Delgado-Rodríguez M. Maternal iron intake during pregnancy and the risk of small for gestational age. *Matern Child Nutr*. 2019 Jul; 15(3): e12814.
9. Wang Z, Fan H B, Yang W W, Mao X D, Xu S H, Ma X P, Wan G P, Yao X M and Chen K. Correlation between plasma ferritin level and gestational diabetes mellitus and its impact on fetal macrosomia. *J Diabetes Investig*. 2018 Nov; 9(6): 1354–

1359.

10. Gonzales Gustavo F and Olavegoya, Paola. Fisiopatología de la anemia durante el embarazo: ¿anemia o hemodilución?. Rev. peru. ginecol. obstet. [online]. 2019, vol.65, n.4, pp.489-502. ISSN 2304-5132. <http://dx.doi.org/10.31403/rpgo.v65i2210>.
11. Sermini CG, Acevedo MJ and Arredondo M. Biomarcadores del metabolismo y nutrición de hierro. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2017;34(4):690-8.
12. Khambalia, A. Z, Aimone A., Nagubandi P, Roberts C. L., McElduff A, Morris J. M., Powell K. L, Tasevski V and Nassar N. High maternal iron status, dietary iron intake and iron supplement use in pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a prospective study and systematic review. Diabet Med; 33(9): 1211-21, 2016 09.
13. Zhao L, Lian J, Tian J, Shen Y, Ping Z, Fang, X, Min J, and Wang F. Dietary intake of heme iron and body iron status are associated with the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Asia Pac J Clin Nutr 2017;26(6):1092-1106
14. Guo W, Wang H, Liu Q, Yuan Y, Jing Y, and Yang X. Analysis of the correlation of gestational diabetes mellitus and peripheral ferritin with iron levels in early pregnancy. Minerva Endocrinol; 44 (1): 91-96, 2019 mar.
15. Sun C, Wu Q J, Gao S Y, Ma Z M, Liu Y S, Zhang J Y and Zhao Y H. Association between the ferritin level and risk of gestational diabetes mellitus: A meta-analysis of observational studies. J Diabetes Investig 2020; 11: 707–718
16. Diabetes. Organización Mundial de la Salud. [online]. 2020 Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes#:~:text=La%20diabetes%20gestacional%20se%20caracteriza,diabetes%20aparece%20durante%20el%20embarazo>.
17. Concentraciones de ferritina para evaluar el estado de nutrición en hierro en las poblaciones. Organización Mundial de la Salud. VMNIS. Sistema de Información Nutricional sobre Vitaminas y Minerales [online]. 2020 Disponible en: https://www.who.int/vmnis/indicators/serum_ferritin_es.pdf
18. Norma Díaz de Domingo. Receptor soluble de transferrina y eritropoyetina en la

- anemia de los procesos crónicos con y sin deficiencia de hierro. MEDICINA - (Buenos Aires) 2001; 61: 552-556. [online]. Disponible en: <http://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol61-01/5/receptorsolubledetransferrina.htm>
19. Luz Stella Coy Msc, Martha Castillo. Estrategias diagnósticas utilizadas para detectar deficiencias de hierro subclínicas y asociadas a enfermedades crónicas. NOVA - PUBLICACIÓN CIENTÍFICA ISSN:1794-2470 VOL.3 No.4 JULIO - DICIEMBRE DE 2005:1-116. [online]. Disponible en: file:///C:/Users/USUARIO/Downloads/Estrategias_diagnosticas_utilizadas_para_detectar_.pdf
20. Pérez-Luco Alarcón Tomás Arturo. Edad Gestacional Dudosa y Embarazo En Vías De Prolongación/Prolongado. Ginecología y Obstetricia. Biblioteca digital dinámica para estudiantes de la salud. Facultad de Medicina — Universidad de Chile. [online]. Disponible en: [https://www.sintesis.med.uchile.cl/index.php/respecialidades/r-ginecologia-y-obstetricia/135-revision/r-ginecologia-y-obstetricia/1682-24-edad-gestacional-dudosa-y-embarazo-en-vias-de-prolongacion-prolongado#:~:text=La%20edad%20gestacional%20\(EG\)%20es,27%20semanas%20y%204%20d%C3%ADas](https://www.sintesis.med.uchile.cl/index.php/respecialidades/r-ginecologia-y-obstetricia/135-revision/r-ginecologia-y-obstetricia/1682-24-edad-gestacional-dudosa-y-embarazo-en-vias-de-prolongacion-prolongado#:~:text=La%20edad%20gestacional%20(EG)%20es,27%20semanas%20y%204%20d%C3%ADas).
21. OMS | 10 datos sobre la obesidad. [online]. Disponible en: <https://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/#:~:text=El%20%C3%ADndice%20de%20masa%20corporal,igual%20o%20superior%20a%2030>.
22. Juan A Gómez Gerique. PROTEINA C REACTICA COMO MARCADOR DE INFLAMACIÓN. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander. [online]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/257924820_Proteina_C_reactiva_como_marcador_de_inflamacion
23. Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M. et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. Syst Rev 4, 1 (2015). <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>
24. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The

Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [Internet]. The Ottawa Hospital. Disponible en: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

25. Soheilykhah S, Mojibian M and Jannati Moghadam M. Serum ferritin concentration in early pregnancy and risk of subsequent development of gestational diabetes: A prospective study. *Int J Reprod Biomed*. 2017 Mar; 15(3): 155–160.
26. Zein S, Rachidi S, Awada S, Osman M, Al-Hajje A, Shami N, Sharara I, Cheikh-Ali K, Salameh P and Hininger-Favier. High iron level in early pregnancy increased glucose intolerance. *J Trace Elem Med Biol*. 2015 Abr; 30: 220-5.
27. Cheng Y, Li T, He M, Liu J, Wu K, Liu S, Ma Z, Lu J, Zhang Q and Cheng H. The association of elevated serum ferritin concentration in early pregnancy with gestational diabetes mellitus: a prospective observational study. *Eur J Clin Nutr* 74, 741–748 (2020).
28. Bowers K A, Olsen S F, Bao W, Halldorsson T I, Strøm, M and Zhang, C. Plasma Concentrations of Ferritin in Early Pregnancy Are Associated with Risk of Gestational Diabetes Mellitus in Women in the Danish National Birth Cohort. *J Nutr*. 2016 Sep; 146(9): 1756–1761.
29. Rawal S, Hinkle S N, Bao W, Zhu Y, Grewal J, Albert P S, Weir N L, Tsai, M Y and Zhang C. A longitudinal study of body iron status during pregnancy and risk of gestational diabetes: findings from a prospective, multiracial cohort. *Diabetologia*. 2017 Feb; 60(2): 249–257
30. Joshuan J. Barboza. NEWCASTLE OTTAWA SCALE: Evaluación de riesgo de sesgos en estudios observacionales. Fecha de publicación: 11 de febrero de 2019. Fecha de acceso: 9 de mayo de 2021. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=ltYvllTU-gM&t=1241s>
31. Fu S, Li F, Zhou J and Liu Z. The Relationship Between Body Iron Status, Iron Intake and Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016 Jan; 95(2): e2383.
32. Agneta Åkesson. Receptor soluble de Transferrina en embarazo y lactancia. Sociedad Iberoamericana de Información científica. Division of Nutritional

Epidemiology Division of Metals and Health Institute of Environmental Medicine
Karolinska Institute Stockholm, Sweden. 2021Jun.

33. Giannakou K, Evangelou E, Yiallourous P, Christophi C A, Middleton N, Papatheodorou E and Papatheodorou S I Risk factors for gestational diabetes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies, *Plot one*. 2019; 14 (4): e0215372.
34. Hedderston M M, Williams M A, Holt V L, Weiss N S and Ferrara A. Body Mass Index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus, *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Apr; 198(4): 409.e1–409.e7.
35. Kinnunen T I, Puhkala J, Raitanen J, Ahonen S, Aittasalo M, Virtanen S M and Luoto R. Effects of dietary counseling on food habits and dietary intake of Finnish pregnant women at increased risk for gestational diabetes—a cluster-randomized controlled trial. *Matern Child Nutr*. Published Online First 27 June 2012.
36. Hao L, Zhang Y, Lan X, Zhang J, Wu C, Dong H, Yang L, Gao Y, Zhang H and Zeng G. Effects of iron supplement intake on gestational diabetes mellitus in early and middle pregnancy in Chengdu City in 2017. *Journal of hygiene reserch*. 2020 Mar;49(2):227-232.
37. Liu X and Pang J. A retrospective study of supplemental iron intake in singleton pregnancy women with risk of developing gestational diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jun; 97(26): e10819.

VIII. ANEXOS

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA:

En PUB MED:

1. ("iron"[MeSH Terms] OR "iron"[All Fields]) AND ("level"[All Fields] OR "levels"[All Fields]) AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields] OR "pregnancies"[All Fields] OR "pregnancy s"[All Fields]) AND ("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields] OR "risk of"[All Fields]) AND ("diabetes, gestational"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "gestational"[All Fields]) OR "gestational diabetes"[All Fields] OR ("gestational"[All Fields] AND "diabetes"[All Fields]))30

2. ("serum"[MeSH Terms] OR "serum"[All Fields] OR "serums"[All Fields] OR "serum s"[All Fields] OR "serumal"[All Fields]) AND ("ferritin s"[All Fields] OR "ferritine"[All Fields] OR "ferritins"[MeSH Terms] OR "ferritins"[All Fields] OR "ferritin"[All Fields]) AND ("diabetes, gestational"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "gestational"[All Fields]) OR "gestational diabetes"[All Fields] OR ("gestational"[All Fields] AND "diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "gestational diabetes mellitus"[All Fields])23

3. ("ferritin s"[All Fields] OR "ferritine"[All Fields] OR "ferritins"[MeSH Terms] OR "ferritins"[All Fields] OR "ferritin"[All Fields]) AND ("level"[All Fields] OR "levels"[All Fields]) AND ("diabetes, gestational"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "gestational"[All Fields]) OR "gestational diabetes"[All Fields] OR ("gestational"[All Fields] AND "diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "gestational diabetes mellitus"[All Fields])29

4. (((("iron"[MeSH Terms] OR "iron"[All Fields]) AND ("store"[All Fields] OR "store s"[All Fields] OR "stored"[All Fields] OR "stores"[All Fields] OR "storing"[All Fields]) AND ("diabetes, gestational"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "gestational"[All Fields]) OR "gestational diabetes"[All Fields] OR ("gestational"[All Fields] AND "diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "gestational diabetes mellitus"[All Fields]) AND (("serum"[MeSH Terms] OR "serum"[All Fields] OR "serums"[All Fields] OR "serum s"[All Fields] OR "serumal"[All Fields]) AND ("ferritin s"[All Fields] OR "ferritine"[All Fields] OR "ferritins"[MeSH Terms] OR "ferritins"[All Fields] OR "ferritin"[All Fields]))) OR ("receptors, transferrin"[MeSH Terms] OR ("receptors"[All Fields] AND "transferrin"[All Fields]) OR "transferrin receptors"[All Fields] OR ("transferrin"[All Fields] AND "receptor"[All Fields]) OR "transferrin receptor"[All Fields])) NOT ("anaemia"[All Fields] OR "anemia"[MeSH

Terms] OR "anemia"[All Fields] OR "anaemias"[All Fields] OR "anemias"[All Fields]) AND ("gravity"[MeSH Terms] OR "gravity"[All Fields] OR "pregnant"[All Fields] OR "pregnants"[All Fields]) AND ((humans[Filter]) AND (female[Filter]) AND (medline[Filter] OR nursingjournals[Filter]) AND (2015/1/1:2020/12/31[pdat]) AND (english[Filter] OR spanish[Filter]))

5. (((iron stores[MeSH Terms]) AND (gestational diabetes mellitus)) AND (ferritin)) OR (transferrin) AND (pregnant) NOT anemia

En EBSCO:

1. iron stores and gestational diabetes
2. iron stores and gestational diabetes or diabetes in pregnancy AND serum ferritin
3. gestational diabetes or gestational diabetes mellitus AND serum ferritin AND transferrin receptor

En BVS:

- 1.(iron stores) AND (gestational diabetes mellitus OR gestational diabetes) AND (year_cluster:[2015 TO 2020])
2. (gestational diabetes mellitus OR gestational diabetes) AND (serum ferritin) AND (iron) AND (year_cluster:[2015 TO 2020])
3. (gestational diabetes mellitus) AND (serum ferritin) AND (transferrin receptor) AND (year_cluster:[2015 TO 2020])
4. iron AND risk of gestational diabetes mellitus AND (la:("en")) AND (year_cluster:[2015 TO 2020])

EN SCIELO:

1. ((*iron*)) AND ((*gestational diabetes *))

SCIENCE DIRECT:

1. iron stores and gestational diabetes
2. serum ferritin, transferrin receptor and gestational diabetes
3. risk of gestational diabetes and body iron stores