

HEMOGLOBINAS GLICOSILADAS (HbA₁) EN EL EMBARAZO

DR. J. FRANCISCO CASCANTE ESTRADA*
DR. L. FRANCISCO ROJAS SOLANO**
DR. A. CAMACHO FERNANDEZ***
DR. CARLOS A. VARGAS SANDINO****

RESUMEN

De marzo de 1981 a marzo de 1982, en 62 mujeres embarazadas atendidas en las consultas prenatal y de medicina interna del Instituto Materno Infantil Carit, se practicaron 73 determinaciones de Hemoglobina Glicosilada (HbA₁) en el curso del embarazo, y 36 determinaciones en el primer trimestre postparto.

El porcentaje de HbA₁ durante la gestación (7.50 ± 1.89) es inferior al valor postparto (8.00 ± 1.56), y la tendencia a disminuir se acentuó en el III trimestre del embarazo (7.38 ± 1.80), período en el que alcanza una diferencia estadísticamente significativa ($p 0.05$).

Los porcentajes de HbA₁ según el tipo de respuesta a 100 g de glucosa oral (CTGO), muestran valores crecientes conforme se incrementan las glicemias. La diferencia llega a ser estadísticamente significativa ($p 0.010$) entre mujeres con respuesta normal y aquellas con respuesta subfisiológica (glucosas inferiores al percentil 5).

Los porcentajes de HbA₁ en las pacientes portadoras de diabetes mellitus gestacional, se relacionan directamente con los perfiles diarios de glucosa y no con los valores de glucosa en el curso de la CTGO.

En el análisis de la serie total se observa que las HbA₁ del III trimestre del embarazo y las HbA₁ del periodo postparto, se correlacionan con los valores de glucosa en ayunas y dos horas de la CTGO ($r 0.78$ y $r 0.89$ respectivamente).

La correlación de la HbA₁ con otros índices metabólicos es significativa con el colesterol ($r -0.81$), no así con los triglicéridos, el ácido úrico y la creatinina.

En el análisis de la HbA₁ y el peso del recién nacido; se observa correlación, tanto de los porcentajes de HbA₁ durante el III trimestre del embarazo ($r 0.75$) como de los valores de HbA₁ postparto ($r 0.65$) con el peso en gramos al nacimiento.

Finalmente, el tratamiento de las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, durante el embarazo, modifica los porcentajes de HbA₁. Se alcanzan diferencias estadísticamente significativas en las mujeres portadoras de diabetes mellitus gestacional ($p 0.025$), así como en aquellas embarazadas con glucosas subfisiológicas ($p 0.005$).

SUMMARY

Glycosylated hemoglobins (HbA₁) were measured in 62 women at various times during pregnancy, and in the three months postpartum.

The results are 7.50 ± 1.89 during the whole pregnancy, 8.00 ± 1.56 in the puerperium, and the decrease is significant in the third trimester of pregnancy 7.38 ± 1.80 ($p 0.05$).

* Asistente de Ginecología y Obstetricia, Instituto Materno Infantil Carit (IMIC) CCSS.

** Dpto. de Bioquímica, Esc. de Medicina, Universidad de Costa Rica.

*** Asistente de Medicina Interna, IMIC, CCSS.

**** Asistente Microbiólogo Clínico, IMIC, CCSS.

The HbA₁ increase with the increase of the glycemia measured by a 3-hour glucose tolerance test, our results demonstrates significant difference (p 0.010) between women with normoglycemia and that patients with hipoglycemia (glycemia ≤ fifth percentile).

The HbA₁ in class A diabetic correlate with the glucose level on a day to day basis, and not with the glucose level during the 3-hour glucose tolerance test.

The HbA₁ correlates with the glucose during the 3-hour glucose tolerance test in third trimester of pregnancy. The correlation of the HbA₁ is significant with the

cholesterol (r -0.81), and not with the triglyceride concentrations, uric acid and creatinime.

The pregnancy's HbA₁ and the puerperium's HbA₁ correlated with the newborn birth weight (r 0.75 and r 0.65).

Finally, the adequate metabolic control during pregnancy change the HbA₁, with difference statistically significant in class A diabetic mellitus (p 0.025) and the patients with hipoglycemia (p 0.005).

INTRODUCCION

Los últimos treinta años han sido testigos del creciente interés por el estudio de las hemoglobinas glicosiladas (HbA_{1a}, HbA_{1b}, HbA_{1c}), dada su estrecha relación con los acontecimientos del metabolismo de los hidratos del carbono.

Como fruto de los estudios, ha quedado bien establecida su utilidad en el control de los niveles sanguíneos de glucosa a mediano plazo, pero no su relación con el pronóstico, ni la evaluación de las complicaciones a largo plazo, o su utilidad como método de diagnóstico o selección en la población general (10).

Las modificaciones fisiológicas de índole metabólico, hemodinámicas y otras, impuestas por el embarazo, han planteado la controversia de si la utilidad de la HbA₁ se cumple en igual forma que en el sujeto no grávido, esto es, si el embarazo por sí mismo puede interferir en la correcta interpretación de los valores de hemoglobina glicosilada.

Así, nos interesó explorar que ocurre con la HbA₁ durante la gestación, observando su comportamiento a través de diferentes variables.

MATERIAL Y METODOS

De marzo de 1981 a marzo de 1982, en la población prenatal del Instituto Materno Infantil Carit, CCSS, al azar se escogieron 60 pacientes para estudio. A todas se les había practicado previamente una prueba de sobrecarga a 100 g de glucosa oral (CTGO); además se incluyeron dos pacientes conocidas diabéticas clínicas. En todas las pacien-

tes se tomó, mínimo en una ocasión, muestras de sangre en ayunas para determinación de HbA₁ por cromatografía de intercambio iónico, con equipo adquirido de Helena Lab., Texas USA. También se practicaron determinaciones de ácido úrico, creatinina, colesterol, y triglicéridos.

Se vigiló el curso del embarazo en las 62 pacientes, recibiendo tratamiento pertinente a trastornos que se presentaron en la evolución del mismo. Al momento del nacimiento, se documentó las condiciones vitales y valoraciones antropométricas realizadas al recién nacido.

En el curso del primer trimestre postparto (variación de 3 a 12 semanas), en 36 de las pacientes se logró efectuar control de CTGO y muestras sanguíneas en ayunas para las determinaciones de laboratorio ya descritas.

El análisis estadístico se realizó con la prueba de hipótesis T de Student para pequeñas muestras independientes, y el coeficiente de correlación lineal r de Pearson.

RESULTADOS

Se observa que en el embarazo los porcentajes de HbA₁ tienden a ser inferiores que aquellos obtenidos en el periodo postparto (Fig. 1), si bien las diferencias no son estadísticamente significativas.

Al distribuir los porcentajes de HbA₁ según el trimestre del embarazo en que fueron tomados, se observa (Fig. 2) que el descenso experimentado en la mujer grávida se acentúa conforme transcurre la gestación. Así las diferencias alcanzan significado estadístico (p 0.05) cuando se comparan los porcentajes de HbA₁ durante el III Trimestre del embarazo y aquellos porcentajes del período postparto.

FIGURA 1
HbA₁ EN EL EMBARAZO

HbA₁ en el embarazo en comparación
al primer trimestre post parto (p 0.1)

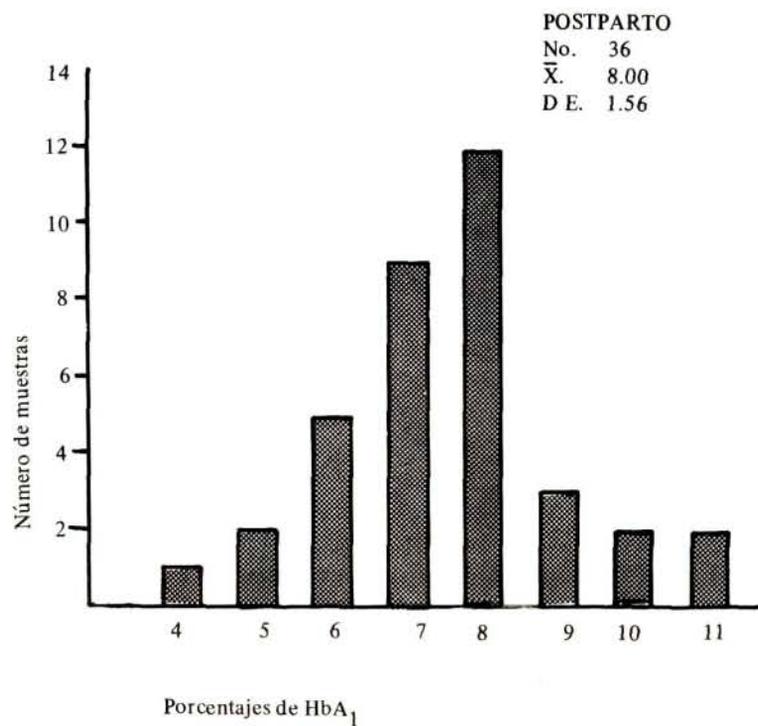
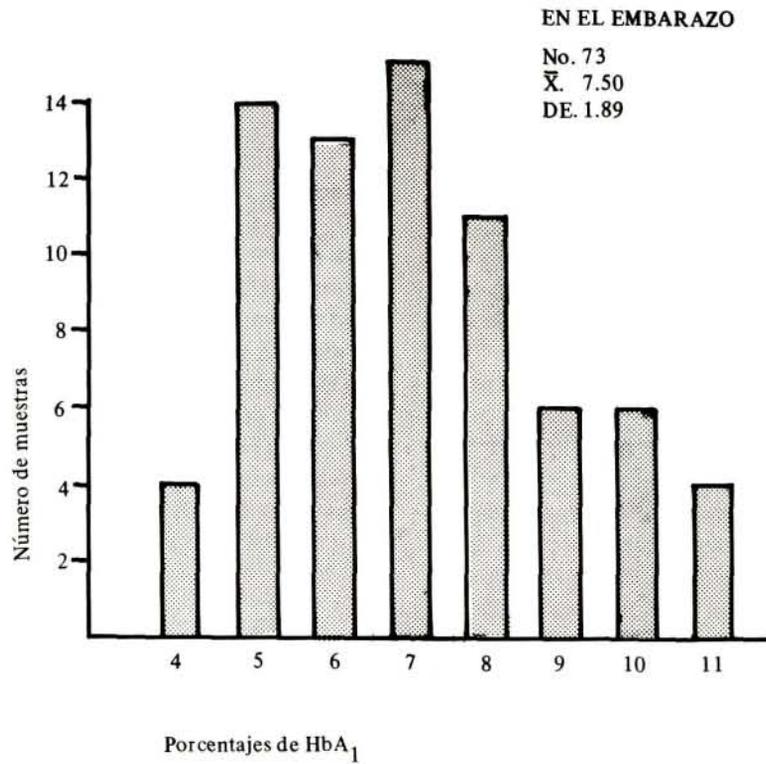
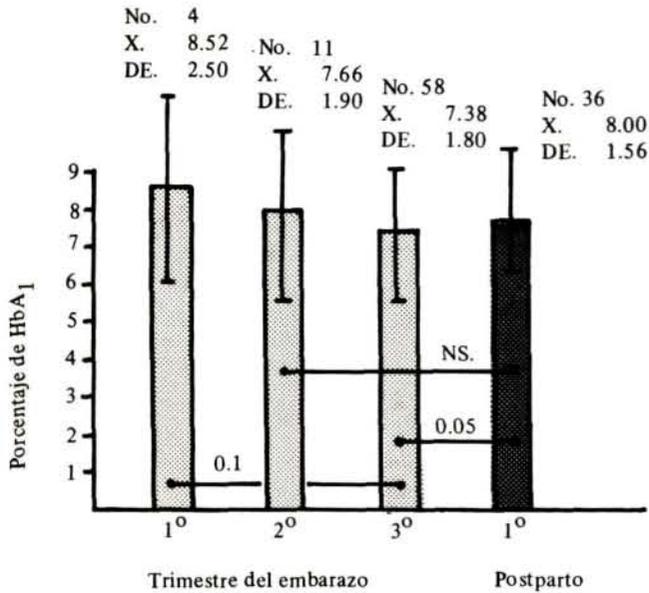


FIGURA 2
HbA₁ EN EL EMBARAZO

HbA₁ según trimestre del embarazo y en el postparto.



En la interpretación de la respuesta a 100 g de glucosa oral (CTGO) se utilizó los criterios previamente publicados por uno de los autores (4). En base a los mismos, se observa que en el III trimestre del embarazo, al incrementarse los niveles de glucosa durante la CTGO, de la misma forma lo hacen los porcentajes de HbA₁ (Fig. 3). La diferencia entre los valores de HbA₁ en mujeres con respuesta normal y aquellas con CTGO de hiperglicemia (valores de glucosa mayores al percentil 75) no es estadísticamente significativa. Al contrario, la diferencia entre mujeres con respuesta normal y aquellas con hipoglicemia (valores de glucosa inferiores al percentil 5) alcanza un nivel significativo (p 0.010).

En las pacientes portadoras de diabetes mellitus gestacional se obtuvo un porcentaje de HbA₁ de 6.61 ± 1.30, el cual se correlaciona directamente con el grado de control metabólico, documentado por medio de los perfiles diarios de glucosa sanguínea (Fig. 4). Por lo tanto en este subgrupo en particular, las ocho determinaciones de HbA₁ no guardan relación con los resultados de la CTGO, sino con el tratamiento.

Los porcentajes de HbA₁ en el III trimestre del embarazo (Fig. 5) y los porcentajes del postparto (Fig. 6) se correlacionan con los valores de glucosa en ayunas y dos horas de la CTGO, cuando la serie total de casos se divide

Según tipo de respuesta a sobrecarga de 100 g de glucosa oral (CTGO)

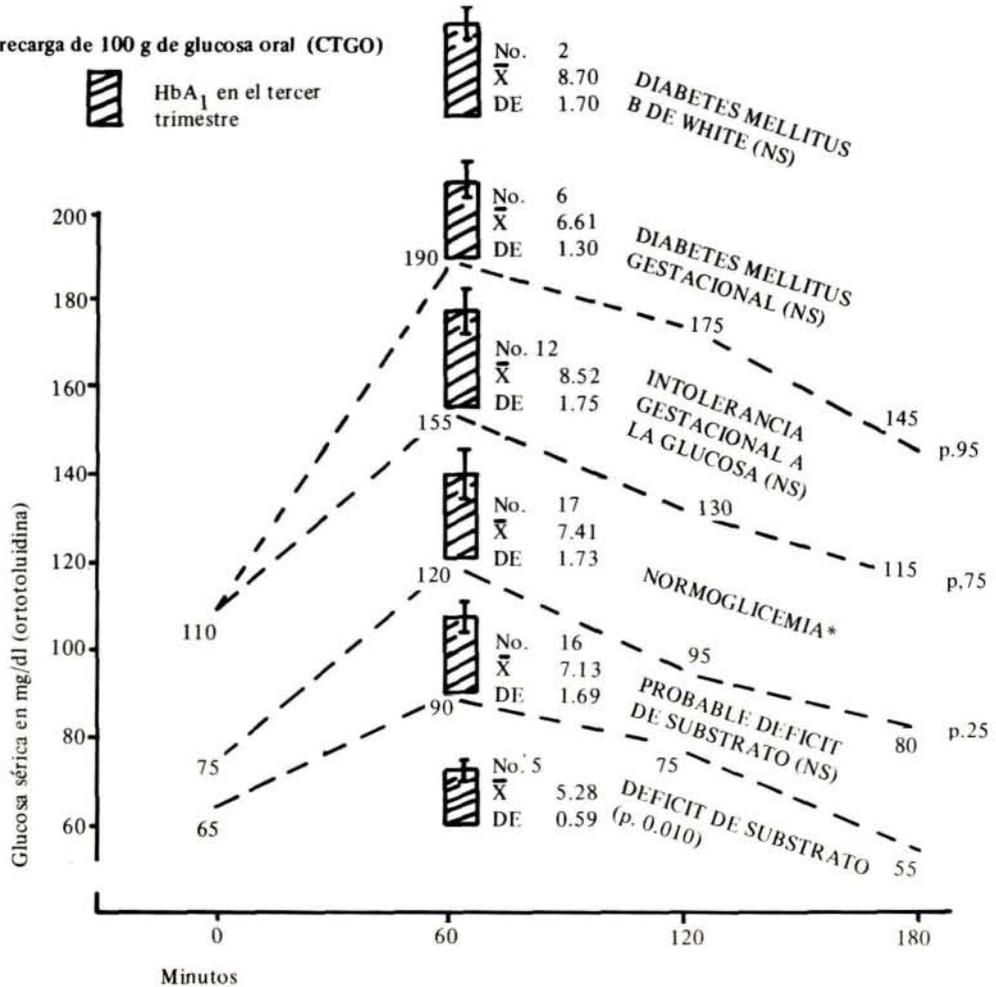
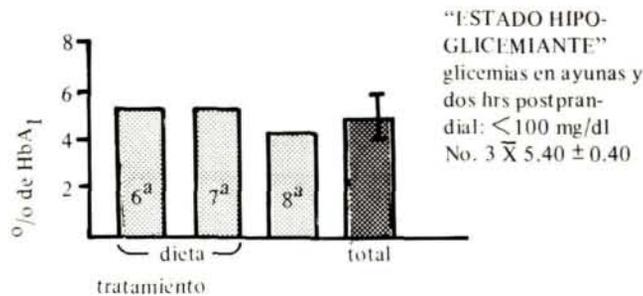
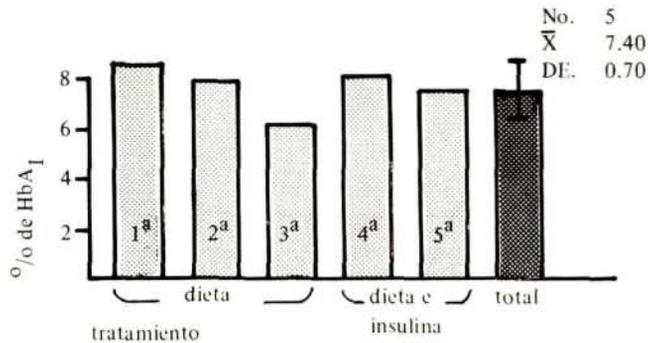


FIGURA 3
HbA₁ EN EL EMBARAZO

Figura 4
HbA₁ EN EL EMBARAZO

En diabéticas gestacionales según el grado de control metabólico (glucosa en mg/dl)

BUEN CONTROL. glicemias en ayunas 80–100 y 2 hrs postprandial 100–120



en respuestas de hiperglicemia, normoglicemia e hipoglicemia durante el embarazo. No hay correlación entre los porcentajes de HbA₁ del postparto y los valores de glucosa en la CTGO practicada en este período.

Durante el embarazo, hay correlación inversa de los porcentajes de HbA₁ con la concentración de colesterol (Fig. 7). Dicha correlación se pierde entre los valores de HbA₁ y el colesterol postparto, así como entre el colesterol durante el embarazo y la HbA₁ del postparto. Los resultados muestran (Fig. 8) ausencia de correlación de la HbA₁ con otros índices metabólicos tales como el ácido úrico, la creatinina y los triglicéridos, tanto durante como posterior al embarazo.

Los porcentajes de HbA₁ en el curso del embarazo se correlacionan con el peso del recién nacido, agrupados estos según el tipo de respuesta a la CTGO. En igual forma, el peso del recién nacido dividido en clases de 500g, se correlaciona con los porcentajes de HbA₁ tomados en el período postparto (Fig. 9).

Finalmente, algunos de los resultados de HbA₁ no esperados, se explican en la Fig. 10. Tanto en las pacientes portadoras de diabetes mellitus gestacional, como aquellas con déficit de sustrato, el tratamiento de la alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, modifica en tal magnitud los valores de HbA₁, que las diferencias entre los porcentajes durante el embarazo y aquellos del postparto, llegan a ser estadísticamente significativas (p 0.025 en diabetes mellitus gestacional y p 0.005 en el déficit de sustrato), diferencias que implican un aumento en el porcentaje de HbA₁ mayor que el esperado, tal como se observa en las embarazadas normoglicémicas.

COMENTARIO

El estudio del metabolismo de los hidratos de carbono en el embarazo, ha puesto en claro el efecto perjudicial de la hiperglicemia en el feto y en el resultado final de la gestación, tanto aquella de la paciente diabética conocida y en tratamiento, como la de menor grado, demostrada por medio de la tolerancia a la glucosa oral durante el embarazo.

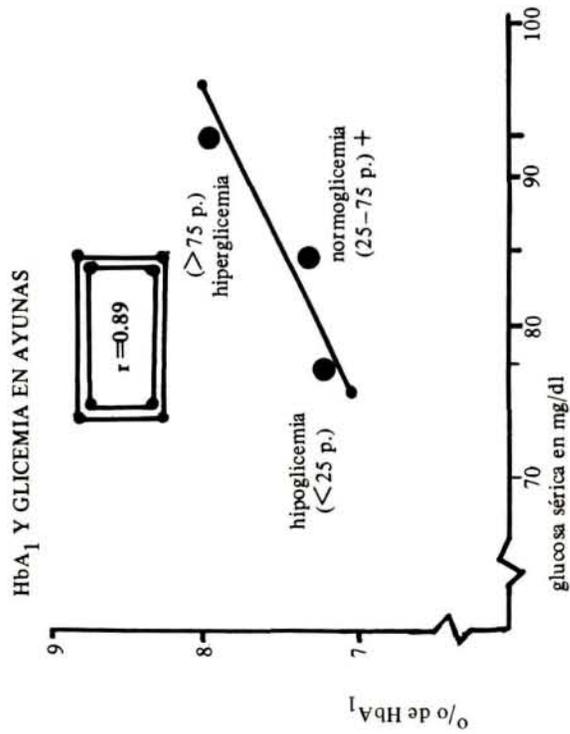
El resultado lógico de dichas observaciones, es el concepto de perfiles metabólicos, o sea el asegurar niveles de glucosa a través de las 24 horas, equivalentes a los observados en las pacientes embarazadas portadoras de glicemias establecidas como normales. Este concepto lleva implícito el fenómeno opuesto, esto es, mantener a la paciente libre, no solamente de hiperglicemia, sino también de crisis "hipoglicémicas", las cuales en forma aguda, pueden llevar incluso a la muerte fetal.

Sin embargo, la observación de perfiles glicémicos inferiores a los establecidos como normales y su efecto adverso en la evolución de la gestación, es un enfoque relativamente nuevo (2), de utilización restringida y todavía no aceptado universalmente.

La detección de pacientes portadoras de este síndrome, solamente puede efectuarse con la práctica rutinaria de CTGO a toda mujer embarazada (1) y la adecuada interpretación de la respuesta, más que el estudio de los valores absolutos. La "respuesta subfisiológica" es un concepto que algunos médicos se resisten a aceptar, dados los múltiples factores que intervienen en la respuesta a una sobrecarga de glucosa oral, y a su poca correlación con eventos futuros en la salud del paciente. Sin embargo, el manejo de la paciente embarazada y la orientación en medicina perinatal, han establecido una franca relación entre: "hipoglicemia, niños pequeños para la edad gestacional, disminución del peso placentario y el incremento de la morbi-mortalidad perinatal" (1, 2, 4, 7).

Las causas de los niveles de glucosa sérica "subnormales" son materia de especulación; sabemos que a) la embarazada normal cursa con hiperinsulinismo reactivo; b) que también se modifica el número y la afinidad de los recepto-

Figura 5
HbA₁ EN EL EMBARAZO



Correlación de HbA₁ tomada durante el embarazo y glucosa sérica en la sobrecarga a 100 g de glucosa oral (CTGO) durante el embarazo.

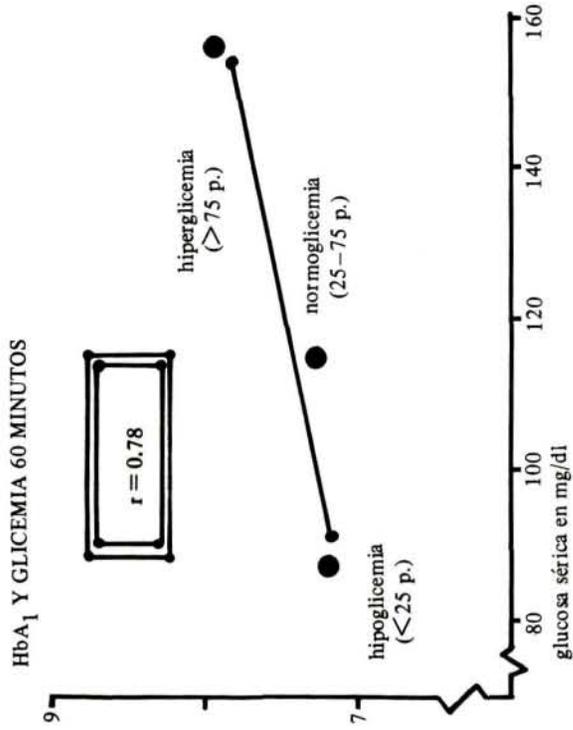
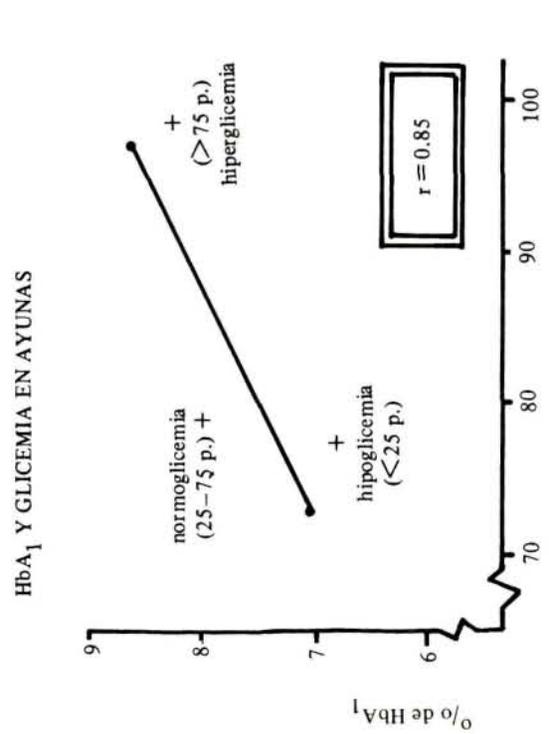


Figura 6
HbA₁ EN EL EMBARAZO



Correlación de HbA₁ tomada en el 1er trimestre postparto y glucosas en la sobrecarga a 100 g de glucosa oral en el 3er trimestre del embarazo.

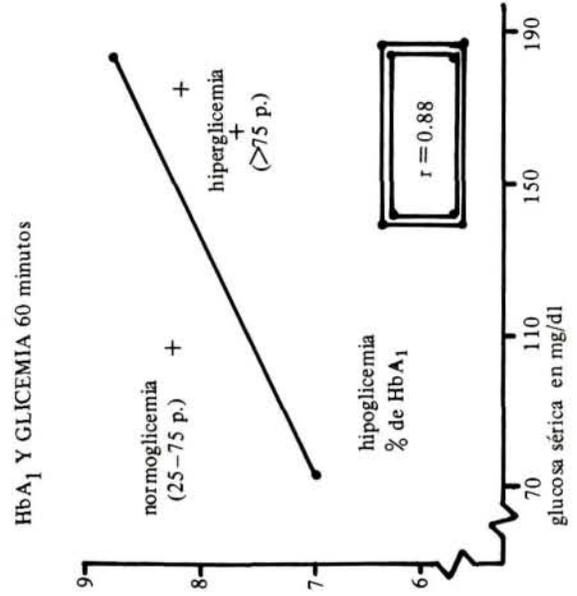
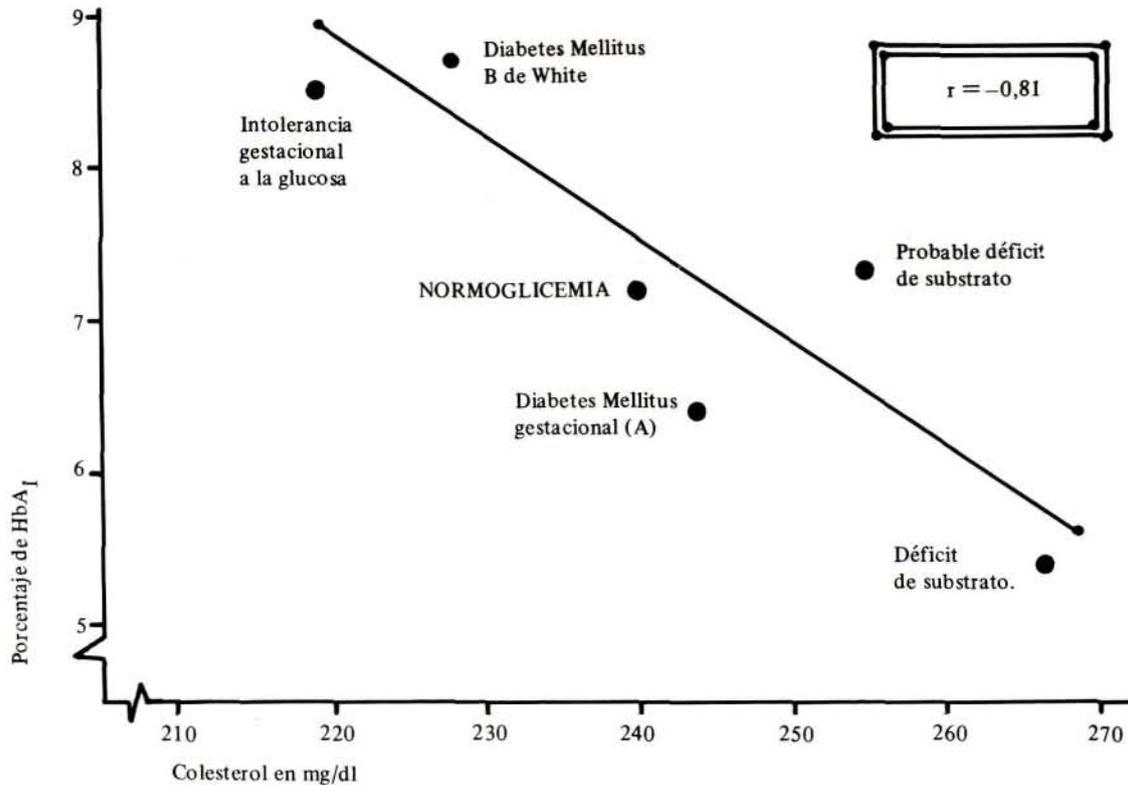


Figura 7
HbA₁ EN EL EMBARAZO

Correlación de HbA₁ tomada durante el embarazo y valores de colesterol tomados en la misma muestra de sangre.



res a la insulina; c) que se presentan modificaciones impuestas por el lactógeno placentario en el metabolismo de los lípidos, de los carbohidratos y en la utilización de la insulina y d) que probablemente la placenta degrada enormes cantidades de insulina. Se conoce la participación del glucagón en la homeostasis de los carbohidratos, aunque la magnitud de su influencia durante la gestación no es bien conocida. Cuál, o cuáles de estos aspectos u otros del metabolismo de los carbohidratos, modifica el equilibrio entre la utilización y el almacenamiento de la glucosa, favoreciendo la primera y dando por resultado una reserva sérica disminuida (hipoglicemia relativa), es capítulo abierto a la investigación.

La CTGO, como prueba de rutina a toda mujer embarazada (1, 2), si bien es ideal, no es práctica en nuestro medio de trabajo, por aspectos económicos y de ejecución. Esto nos llevó a plantear la necesidad de un método inocuo, rápido y fiel exponente de los niveles promedio de glucosa en períodos largos de tiempo, requisitos que idealmente llena la determinación de HbA₁.

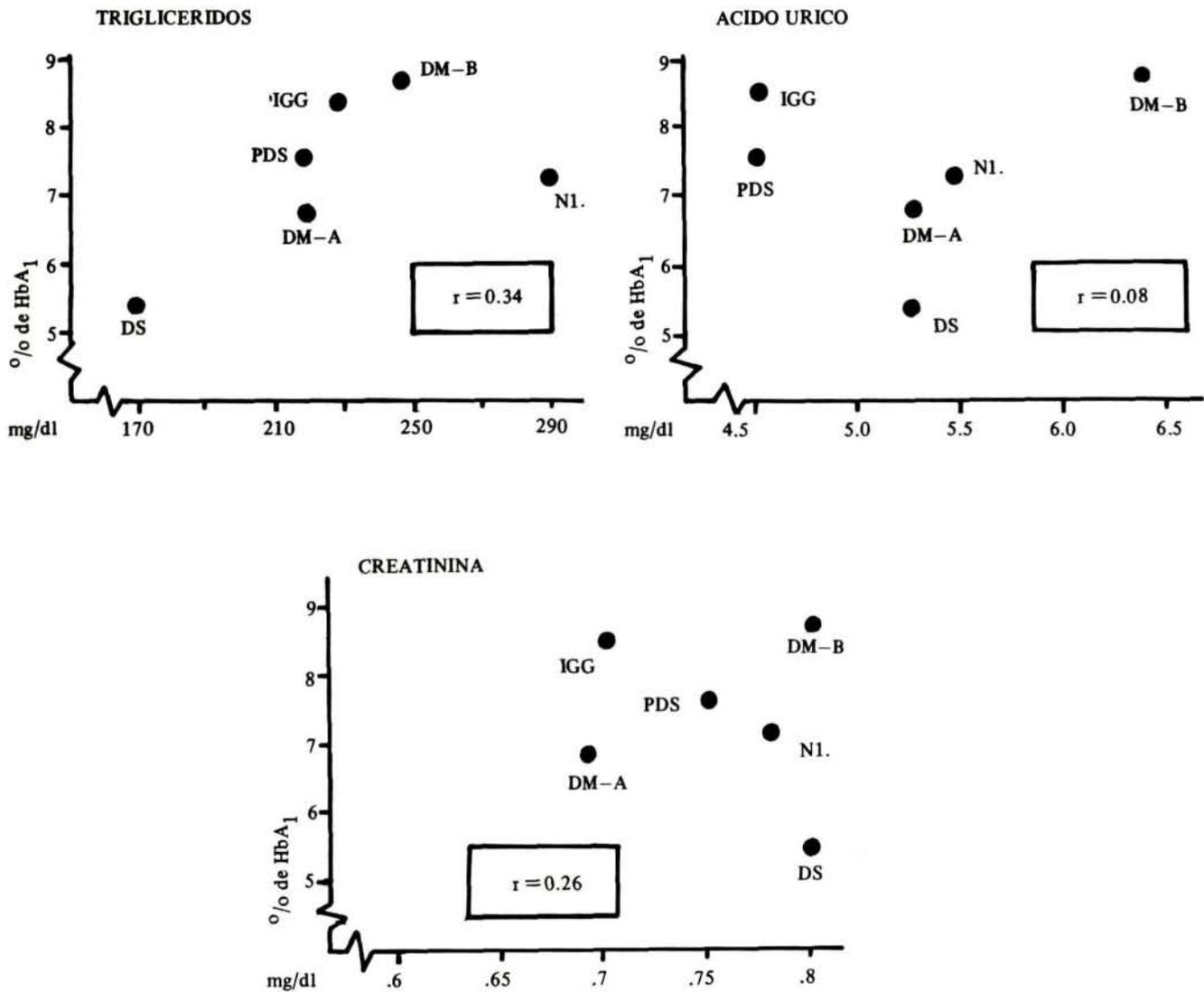
En nuestro medio (3) se ha demostrado la utilidad de los valores de HbA₁ en el paciente diabético, haciéndose énfasis en su "bajo costo y alto rendimiento". Múltiples tra-

bajos llenan la literatura médica con el tema de HbA₁, diabetes mellitus y embarazo. Creemos que la falta de uniformidad de las opiniones, resulta de la heterogeneidad de las muestras de pacientes analizadas. En el embarazo normal (9, 10) se reporta una disminución significativa de los valores de HbA₁ en la segunda mitad de la gestación, resultados que son comparables con los nuestros. No se observó modificación en los porcentajes de HbA₁ en mujeres tratadas con suplementos de hierro y los autores no establecen si los perfiles glicémicos son normales o subfisiológicos. El análisis de las mujeres diabéticas embarazadas y no embarazadas (8) corrobora el hallazgo de una disminución en los porcentajes de HbA₁ durante la gestación, dejando claro que los valores bajos en el embarazo de la diabética, se relacionan con un mejor control metabólico. En el estudio de pacientes con diabetes mellitus gestacional (DMA de White) (5) los autores encontraron un aumento significativo de los valores de HbA₁ con relación a mujeres normales, embarazadas y no embarazadas. Tampoco se valoró en este estudio, el grado de control diario de la glucosa sérica materna en las diabéticas, ni los perfiles "hipoglicémicos" en las pacientes clasificadas como normales, no obteniéndose correlación con el peso del niño al hacer. Por otro lado, se ha establecido (12) que la HbA₁ no es útil para determinar pequeñas variaciones

Figura 8

HbA₁ EN EL EMBARAZO

Correlación de HbA₁ tomada en el embarazo y otros índices metabólicos



en el control metabólico, ya que las desviaciones estándar de los niveles de glucosa correspondientes a determinados valores de HbA₁, son de tal magnitud que la hacen ineficaz para evaluar una regulación más sutil. Por otro lado, algunos (13) aceptan que en la paciente diabética embarazada tratada con insulina, la HbA₁ es un índice adecuado para evaluar la eficacia del tratamiento en períodos prolongados. El análisis de la HbA₁ en el feto (6), no se correlacionó con el peso al nacer, pero se observó que los porcentajes de HbA₁ no aumentaron

significativamente en las pacientes diabéticas, lo cual probablemente refleja un buen control metabólico; tampoco se establecieron las diferencias entre los perfiles glicémicos mayores que los normales, y los subfisiológicos.

Como se observa en un corto repaso de la literatura sobre la HbA₁ y el embarazo, no se ha prestado atención a la relación entre los perfiles glicémicos "subfisiológicos", la HbA₁ y el resultado perinatal.

Figura 9

HbA₁ EN EL EMBARAZO

Correlación de HbA₁ y peso del recién nacido

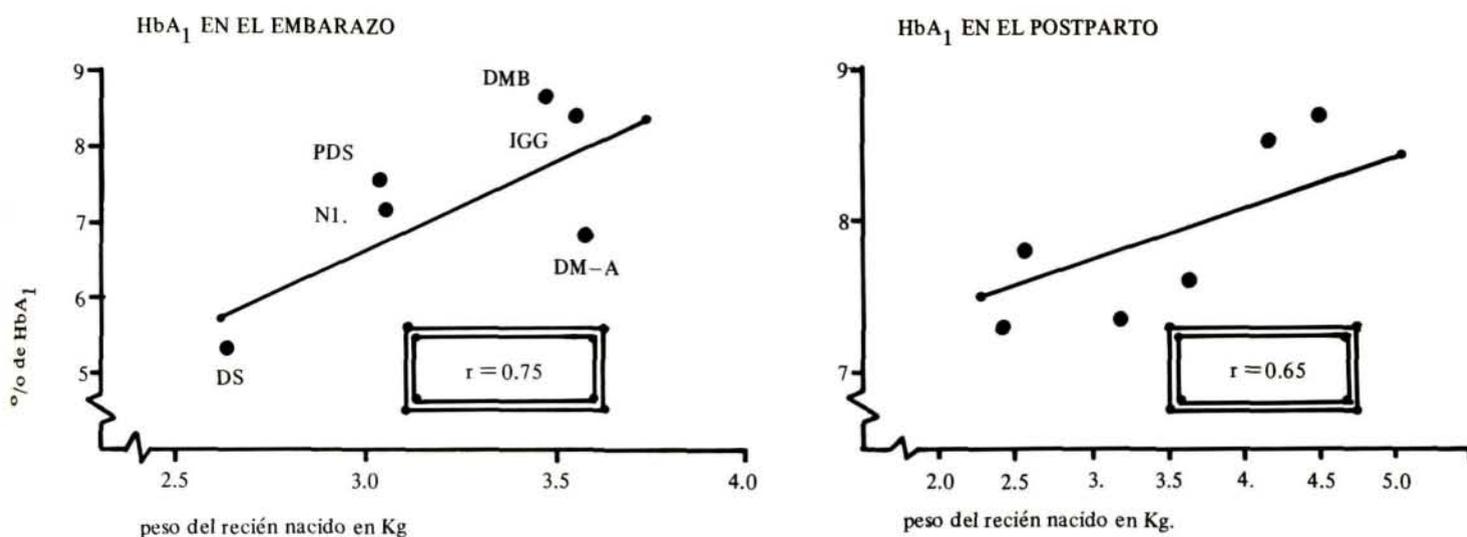


Figura 10

HbA₁ EN EL EMBARAZO

Según respuesta a una sobrecarga de glucosa oral y tipo de tratamiento

CLASIFICACION DE LA RESPUESTA A 100g GLUCOSA ORAL	HbA ₁ EN EL 3er TRIMESTRE DEL EMBARAZO	HbA ₁ EN EL 1er TRIMESTRE POST-PARTO	TRATAMIENTO DURANTE EL EMBARAZO*	SIGNIFICADO ESTADISTICO
Diabetes Mellitus B (de White)	No. 2 X̄ 8.70 DE 1.70	No. 2 X̄ 9.95 DE 1.85	Insulina y dieta.	N.S.
Diabetes Mellitus gestacional (A)	No. 6 X̄ 6.61 DE 1.30	No. 5 X̄ 8.38 DE 0.58	dieta (5)	0.025
Intolerancia gestacional a glucosa	No. 12 X̄ 8.52 DE 1.75	No. 5 X̄ 7.36 DE 0.87	dieta (1)	N.S.
Normoglicemia	No. 17 X̄ 7.41 DE 1.73	No. 11 X̄ 8.23 DE 0.82	No tratadas	0.10
Probable déficit de sustrato	No. 16 X̄ 7.13 DE 1.60	No. 9 X̄ 7.31 DE 2.20	Dextrosa al 25% IV (3)	N.S.
Déficit de sustrato	No. 5 X̄ 5.28 DE 0.59	No. 4 X̄ 8.17 DE 1.00	Todas tratadas con Dextrosa al 25% IV	0.005

* entre paréntesis No. de casos tratados

CONCLUSIONES

- 1) En condiciones fisiológicas, durante el embarazo, se experimenta un descenso en los porcentajes de HbA_{1c}; descenso que se acentúa y alcanza significado estadístico en el III trimestre del embarazo.
- 2) Durante el embarazo, existe correlación (negativa o inversa) entre los porcentajes de HbA_{1c} y la concentración de colesterol.
- 3) Cuando se discrimina en el tipo de respuesta metabólica ante una sobrecarga de glucosa oral, y en base a ella se distribuyen los pesos de los recién nacidos, se encuentra correlación entre estos (los pesos) y los valores de HbA_{1c}.
- 4) Hay correlación entre los porcentajes de HbA_{1c} y los valores de glucosa sérica durante la CTGO, siempre y cuando, en el intervalo entre ambos, no medien tratamientos que modifiquen el metabolismo de los hidratos de carbono.
- 5) Así, en la diabetes mellitus gestacional, los porcentajes de HbA_{1c} se correlacionan con los perfiles diarios de glucosa, los cuales a su vez dependen del tratamiento dirigido a corregir el desvalance metabólico. Por otro lado, en pacientes con niveles subfisiológicos de glucosa, los valores de HbA_{1c} se modifican en la medida en que se incrementan las glicemias, ello a través de soluciones parenterales de glucosa hipertónica al 25^o/o.

BIBLIOGRAFIA

1. Abell D.A. et al "Routine testing for gestational diabetes, pregnancy hypoglycemia and fetal growth retardation, and results of treatment". *J. Perinat. Med.* 1976. 4: 197.
2. Abell D.A., Beischer N.A. "Evaluation of the Three hour oral glucose tolerance test in detection of significant hyperglycemia and hipoglycemia in pregnancy". *Diabetes* 1975. 24: 874.
3. Arguedas Chaverri C., et al "Las hemoglobinas glicosiladas, su importancia en el paciente diabético". *Acta Med. Cost.* 1981. 24 (1): 29.
4. Cascante E. J. Fco. "Tolerancia a la glucosa oral durante el embarazo". *Acta Med. Cost.* 1981 24 (4): 311.
5. Fadel H.E., et al "Glycosylated hemoglobins in normal pregnancy and gestational diabetes mellitus". *Obst. & Gynecol.* 1979. 54 (3): 322.
6. Fadel H.E., et al "Minor (Glycosylated) hemoglobins in cord blood of infants of normal and diabetic mothers". *Am J. Obst. Gynecol.* 1981. 139: 397.
- 7.- Khouzami V.A., et al "The glucose tolerance test as mean of identifying intrauterine growth retardation". *Am. J. Obst. Gynecol.* 1981 139: 423.

8. Kjaergard J.J., et al "Hemoglobin A_{1c} as an indicator of long term blood glucose levels in diabetics with special reference to diabetic pregnancy". *Acta. Endocr.* 1980. 94 supl. 238. pag. 25.
9. Lind T., Cheyne G.A. "Effect of normal pregnancy upon the glycosylated hemoglobins". *Brith. J. Obst. Gynaecol.* 1979. 86: 210.
10. Lopes P., et al "Evolution des taux d'hémoglobine glycosylée au cours de la grossesse normale". *J. Gyn. Obst. Biol. Repr.* 1982. 11: 237
11. Mc Donald J. M. and Davis J.E. "Glycosylated hemoglobins and diabetes mellitus". *Human Pathology.* 1979. 10: 279.
12. O' Shaughnessy R., et al "Glycosylated hemoglobins and diabetes mellitus in pregnancy". *Am. J. Obst. Gynecol.* 1979. 135: 783.
13. Vintzileos A.M., Thompson J.P. "Glycohemoglobin determination in normal pregnancy and in insulin dependent diabetic". *Obst. & Gynecol.* 1980. 56 (4): 435.