



## Factores relacionados con la hemoglobina glucosilada anormal en el puerperio inmediato

Zoila Gómez Cruz,\* J. Jesús Pérez Molina,\*\* J. Guadalupe Panduro Barón,\*\* Víctor Manuel Fletes Rábago,\* Edgar Manuel Vásquez Garibay,\* Rogelio Troyo Sanromán,\* Mario Cárdenas Meza\*\*

### RESUMEN

**Objetivo:** demostrar la asociación entre factores de riesgo y hemoglobina glucosilada anormal detectada en mujeres en el puerperio inmediato.

**Material y método:** se realizó un estudio de casos y controles en el Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca durante un periodo de seis meses. Se determinaron la hemoglobina glucosilada y la glucosa en 160 mujeres, en ayuno, que hubieran tenido un embarazo  $\geq 28$  semanas de gestación. Se identificó el significado epidemiológico de riesgo con la razón de momios e intervalo de confianza del 95%.

**Resultados:** la hemoglobina glucosilada anormal se asoció con mujeres solteras, separadas y divorciadas ( $p < 0.05$ ); mayor frecuencia de cesáreas anteriores (RM: 2.78, IC 95%: 1.25-6.22),  $p = 0.006$ , y una proporción mayor de hijos con malformaciones congénitas (RM: 12, IC 95%: 1.38-104),  $p = 0.01$ . En los casos, 48% de las cesáreas se asoció con probable diabetes gestacional: (preeclampsia severa, eclampsia, macrosomía y embarazo pretérmino).

**Conclusiones:** es necesario detectar oportunamente los factores de riesgo de hemoglobina glucosilada anormal con el propósito de prevenir eventos secundarios, como las malformaciones congénitas y las complicaciones que inciden en la mayor frecuencia de cesáreas.

**Palabras clave:** hemoglobina glucosilada anormal, puerperio, factores asociados.

### ABSTRACT

**Objective:** To demonstrate the association between risk factors and abnormal glucosylated hemoglobin detected in women during the postpartum period.

**Patients and methods:** A case and control study was carried out at the Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca during six months. Glucosylated hemoglobin and glucose concentration from 160 fasting women with a pregnancy  $\geq 28$  weeks was obtained during the postpartum period. With an odds ratio and confidence interval (95%) the epidemiological meaning of risk factors was identified.

**Results:** The abnormal glucosylated hemoglobin was significantly associated to: single, separated and divorced women ( $p < 0.05$ ); major frequency of previous caesarean (OR: 2.78, IC 95%: 1.25-6.22),  $p = 0.006$ , and higher proportion of children with congenital malformations (OR: 12, IC 95%: 1.38-104),  $p = 0.01$ . In the group cases 48% of caesareans was associated to probable gestational diabetes: moderate preeclampsia, eclampsia, fetal macrosomy, and preterm deliveries.

**Conclusion:** It is necessary to make an early detection of risk factors associated to abnormal glucosylated hemoglobin and to prevent adverse effects as congenital malformations and clinical complications that increase the incidence of caesarean.

**Key words:** glucosylated hemoglobin, puerperium, associated factors.

### RÉSUMÉ

**Objectif :** les femmes avec hémoglobine glycosylée anormale pendant la grossesse ont un risque majeur de développer prééclampsie, infections, hémorragie postaccouchement et un nombre majeur de césariennes. Le but de l'étude a été celui de démontrer l'association entre facteurs de risque et hémoglobine glycosylée anormale détectée dans des femmes en suites de couche immédiates.

**Matériel et méthode :** on a réalisé une étude cas-contrôles à l'Hôpital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca pendant une période de six mois. On a déterminé hémoglobine glycosylée et glucose dans 160 femmes, à jeun, qui auraient eu une grossesse  $\geq 28$  semaines de gestation. On a identifié la signification épidémiologique de risque avec le rapport des cotes et intervalle de confiance du 95%.

**Résultats :** l'hémoglobine glycosylée anormale s'est associée à des femmes célibataires, séparées et divorcées ( $p < 0.05$ ) ; majeure fréquence de césariennes antérieures (RC : 2.78, IC 95% : 1.25-6.22),  $p= 0.006$ , et une proportion majeure d'enfants avec malformations congénitales (RC : 12, IC 95% : 1.38-104),  $p= 0.01$ . Dans les cas, 48% des césariennes a été associé avec un probable diabète gestatoire : (prééclampsie sévère, éclampsie, macrosomie et grossesse avant terme).

**Conclusions :** il se fait nécessaire la détection opportune de facteurs de risque d'hémoglobine glycosylée anormale dans le but de prévenir la présence d'événements secondaires comme les malformations congénitales et les complications qui retombent sur la majeure fréquence de césariennes.

**Mots-clé :** hémoglobine glycosylée anormale, suites de couche, facteurs associés.

## RESUMO

**Objetivo:** demonstrar a associação entre fatores de risco e a hemoglobina glicosada abnormal detectada em mulheres no puerpério imediato.

**Material e método:** se fez um estudo de casos e controles no Hospital Civil de Guadalajara, Dr. Juan I Menchaca durante um período de seis meses. Determinaram-se hemoglobina glicosada e glicose em 160 mulheres, em jejum, que tiverem tido uma gravidez  $\geq 28$  semanas de gestação. Identificou-se o significado epidemiológico de risco com a razão de mómos e intervalo de confiança de 95%.

**Resultados:** a hemoglobina glicosilada abnormal associou-se com mulheres solteras, separadas e divorciadas ( $p < 0,05$ ); maior frequência de cesáreas anteriores (RM: 2,78, IC 95%: 1,25-6,22),  $p = 0,006$ , e uma proporção maior de filhos com malformações congénitas (RM: 12, IC 95%: 1,38-104),  $p = 0,01$ . Nos casos, 48% das cesáreas associou-se com uma provável diabetes gestacional: (pré-eclampsia severa, eclampsia, macrosomia e gravidez pré-termo).

**Conclusões:** precisa-se a deteção oportuna de fatores de risco de hemoglobina glicosada abnormal com o objetivo de prever a presença de eventos secundários como as malformações congénitas e as complicações que incidem na maior freqüência de cesáreas.

**Palavras chave:** Hemoglobina glicosilada abnormal, puerpério, fatores associados.

Es importante el impacto de la intolerancia a la glucosa durante el embarazo sobre el estado de salud de la madre por las complicaciones secundarias de esta alteración metabólica: preeclampsia, infecciones, hemorragia postparto, malformaciones congénitas, macrosomía fetal y mayor número de cesáreas. La mayoría de estas mujeres tiene predisposición genética o metabólica a la diabetes, son incapaces de compensar adecuadamente los efectos diabetogénicos del embarazo; es decir, son pacientes con un elevado potencial de riesgo de diabetes gestacional.<sup>1</sup> La diabetes mellitus es una enfermedad crónica de alta prevalencia que ocupa el cuarto lugar como causa de mortalidad en nuestro país<sup>2</sup>. El embarazo es un estado fisiológico que puede hacer aparente una alteración en el control de la glucosa que se manifiesta como diabetes mellitus gestacional (DMG) que generalmente precede al inicio de diabetes tipo 2.<sup>2</sup> En Estados Unidos se diagnostican aproximadamente 200,000 casos de

DMG cada año.<sup>3</sup> La incidencia de DMG varía de acuerdo con el grupo étnico, área geográfica, predisposición genética, métodos utilizados para la detección y marcadores obstétricos de alto riesgo, como recién nacidos macrosómicos, malformaciones congénitas, óbitos, abortos y multiparidad.<sup>4</sup>

Se ha establecido la utilidad de la hemoglobina glucosilada en la evaluación de largo tiempo del control glucémico;<sup>5,6</sup> por lo tanto, cuando éste es anormal durante el embarazo puede interpretarse como un indicador de alteraciones en el metabolismo de la glucosa, lo cual obliga a descartar intolerancia a la glucosa o DMG. Además, podría ser un indicador de riesgo de DMG en embarazos subsecuentes e, incluso, de diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) en épocas ulteriores de la vida. Se ha observado en algunos estudios que 30 a 70% de pacientes con DMG podrían padecer diabetes mellitus 2.<sup>7</sup> El propósito de este estudio fue demostrar que: la hemoglobina glucosilada ( $HgA_{1c}$ ) anormalmente elevada durante el último trimestre del embarazo se asocia con mayor riesgo de complicaciones en la diáda madre-hijo.

## MATERIAL Y MÉTODO

Mediante un estudio con diseño de casos y controles se incluyeron 40 de los primeros y 120 de los segundos. El estudio se realizó en el Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca del 1 de diciembre del 2002 al 30 de mayo del 2003. El estudio se efectuó

\* Instituto de Nutrición Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara,

\*\* Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca.

Correspondencia: Zoila Gómez Cruz. Instituto de Nutrición Humana, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Salvador Quevedo y Zubietta núm. 750. SL. CP 44340, Guadalajara, Jalisco. Tel.: (33) 3618-9667. E-mail: gomezcz@hotmail.com

Recibido: agosto, 2005. Aceptado: agosto, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

durante el postparto inmediato porque la población que acude a esta institución no lleva un control prenatal adecuado y, el objetivo fue analizar cuántas de estas mujeres tuvieron alteraciones en su glucosa sanguínea durante el embarazo y cómo podría repercutir al final del mismo.

Las variables del estudio fueron: hemoglobina glucosilada “elevada”, edad, estado civil, escolaridad, índice de masa corporal (IMC) pregestacional, control prenatal, tipo de nacimiento, antecedentes heredo-familiares y gineco-obstétricos, glucemia en ayuno durante el embarazo, glucemia postprandial, tiempo entre un embarazo y otro, peso al nacer, malformaciones congénitas, estado al nacimiento, aumento de peso entre un embarazo y otro, antecedentes de malformaciones congénitas, y productos macrosómicos. Los criterios de inclusión fueron: mujeres que acudieron al hospital con un embarazo  $\geq 28$  semanas de gestación, en el postparto inmediato, independientemente de la vía de resolución del embarazo, que estuvieron de acuerdo en participar en el estudio, en ayuno y sabían su peso antes del embarazo. No se incluyeron pacientes con diabetes mellitus tipos 1 y 2; embarazo múltiple (gemelos, trillizos etc.); con dos vías de canalización (recibieron solución glucosada) o quienes recibieron una transfusión sanguínea una semana previa al estudio.

#### Tamaño de la muestra y sistema de muestreo

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó con una fórmula para estudios transversales comparativos (*Epi-Info 2000*). Para determinar el tamaño de la muestra de estudio se consideró que 27% de las mujeres embarazadas en el hospital están en riesgo de padecer diabetes gestacional (prueba piloto previa al estudio); 6% fue la prevalencia de DMG en el CMNO, IMSS (comunicación verbal); nivel de confianza de 95% ( $Z = 1.96$ ) y un error  $\beta$  de 0.20 ( $Z = 0.842$ ); con una proporción de 1:3 entre el grupo con  $\text{HbA}_{1c}$  anormal y el grupo comparativo. Se incluyeron 40 casos y 120 controles.

#### Definiciones operacionales

**Hemoglobina glucosilada ( $\text{HbA}_{1c}$ ):** expresada en porcentajes: normal (2.1-4.5%), anormal (HGA) (4.6-6.2%) y DMG descontrolada (mayor de 6.2%) con medición *SYNCHRON*.

**Puerperio inmediato:** comprendió las primeras 24 h posteriores al parto.

**Criterios y estrategias de trabajo clínico y de laboratorio.** El estudio se realizó en la División de Gineco-Obstetricia del Hospital Civil de Guadalajara, Dr. Juan I. Menchaca, en pacientes en el posparto inmediato entre los días lunes a viernes. Las muestras de sangre se tomaron entre las 7 y las 9 horas, previa aceptación de la paciente de ingresar al estudio, y cumplimiento de los criterios de inclusión se procedió al interrogatorio para la recolección de datos. Después se realizó una venopunción extrayéndose 5 mL de sangre, 2.5 mL para la determinación de hemoglobina glucosilada, y 2.5 mL de sangre para determinación de glucosa. Por cada caso identificado ( $\text{HgA}_{1c} > 4.6 \text{ mg/dL}$ ) se obtuvieron tres controles en forma aleatoria. La muestra total se logró en un periodo de seis meses.

**Instrumentos de medición y técnicas.** Para la obtención de datos se elaboró una encuesta ex profeso, con la que se realizó una entrevista de aproximadamente cinco minutos para recabar la información necesaria. La determinación de hemoglobina glucosilada se realizó con el reactivo hemolizante  $\text{HgA}_{1c}$  con el método de los sistemas *SYNCHRON*. La glucosa en ayuno se analizó con el método glucosa oxidasa.

**Análisis estadístico.** La información obtenida se capturó con el programa Excel y se analizó con el programa SPSS-ver.10. Se obtuvieron estadísticas descriptivas y con pruebas no paramétricas de ji al cuadrado y razón de momios (intervalo de confianza del 95%) se identificó el significado epidemiológico de los factores de riesgo asociados a la HGA.

**Consideraciones éticas.** Se obtuvo el consentimiento informado para la realización del estudio y el protocolo fue evaluado y aceptado por el Comité de Bioética del Hospital Civil de Guadalajara, Dr. Juan I. Menchaca (registro: 310/02).

#### RESULTADOS

La muestra total incluyó 706 mujeres mayores de 23 años de edad, con un embarazo = a 28 semanas de gestación, detectadas en el postparto inmediato en el servicio de ginecología y obstetricia del Hospital Civil de Guadalajara, Dr. Juan I. Menchaca. De esta

muestra se identificaron 40 casos (5.6%) con HGA, sin antecedentes de diabetes mellitus. El grupo control fue conformado por 120 mujeres sin antecedentes de diabetes mellitus. En mujeres menores de 26 años de edad, la hemoglobina glucosilada se observó en 30.2 % de los casos. Las mujeres que vivían solas (solteras, divorciadas y separadas) tuvieron una asociación significativa con HGA.

El cuadro 1 muestra las variables relacionadas con HGA en el puerperio, expresadas como un factor de riesgo epidemiológico. Fue interesante observar la asociación significativa entre el antecedente de cesáreas anteriores y la HGA. La realización de cesárea fue significativamente más frecuente en mujeres con HGA (62.5%) que en el grupo control (35%). En los casos, 48% de las indicaciones de cesárea se debieron a complicaciones (preeclampsia severa, eclampsia, producto macrosómico y embarazo pretérmino). Las indicaciones de cesárea no asociadas con estas alteraciones metabólicas fueron: cesárea previa, oligohidramnios severo, presentación pélvica y transversa. Un hallazgo de interés fue que la proporción de malformaciones congénitas resultó significativamente mayor en hijos de mujeres con HGA, con riesgo epidemiológico elevado, (RM: 12, IC 95%: 1.38-104)  $p = 0.01$ .

## DISCUSIÓN

Esta investigación mostró una frecuencia elevada de HGA (30.2%) en mujeres menores de 26 años, situación que debe llamarnos la atención ya que la literatura considera a mujeres menores de 25 años con

riesgo bajo de DMG.<sup>8</sup> Este hallazgo implicaría que mujeres relativamente jóvenes podrían padecer DMG en sus próximos embarazos. Se observó una tendencia no significativa a mayor frecuencia de HGA con escolaridad baja en el grupo de casos (67.5%) que en el grupo control (52.5%). Este dato sugiere que en esta población de escasos recursos puede haber mayor probabilidad de HGA, cuando las madres tienen menor escolaridad.

Un hallazgo de interés fue que las mujeres solteras, divorciadas y separadas mostraron una asociación significativa con HGA, lo cual sugeriría que probables condiciones emocionales de estrés u otras alteraciones en su conducta e incluso su dinámica familiar habrían representado un riesgo mayor de tener HGA, comparadas con mujeres que vivían en pareja durante el transcurso del embarazo.

Se observó una tendencia franca en el límite de un significado epidemiológico en la asociación entre obesidad previa al embarazo y HGA (RM: 2.25, IC 95%: 0.89-5.73). Este aspecto debe ser tomado con cautela porque tanto el peso como la talla se obtuvieron varios meses antes y sólo referidos verbalmente por las mujeres incluidas en el estudio. Esta limitante dificultaría la identificación de obesidad previa al embarazo como factor de riesgo de complicaciones observadas en el periodo perinatal, incluyendo la detección de HGA.

Se observó que el incremento de 10 a 15 kg vs. 5 a 10 kg en el periodo intergesta casi se mostró como un factor de riesgo de HGA (RM: 3.13, IC 95%: 0.92-10.66). Aunque una HGA no es por sí sola una indicación de

**Cuadro 1.** Variables vinculadas con hemoglobina glucosilada anormal en el puerperio

Variables	Casos		Controles		RM <sup>1</sup>	IC <sup>2</sup>	p
	N	(%)	N	(%)			
Hiperglucemia mg/dL <sup>3</sup>	6/40	15	2/120	1.7	10.41	1.78-78.58	< 0.001
Cesáreas anteriores	25/40	62.5	45/120	37.5	2.78	1.25-6.22	0.006
Tipo de parto <sup>4</sup>	25/40	62.5	42/120	35	3.1	1.39-6.96	0.002
Malformaciones congénitas	4/40	10	1/120	0.8	12	1.38-104	0.01
Condición al nacer <sup>5</sup>	4/40	10	1/120	0.8	11.8 <sup>6</sup>	1.19-285.6 <sup>6</sup>	0.019 <sup>6</sup>
Mujeres solas <sup>7</sup>	4/40	25	12/120	10	2.61	0.91-7.45	0.04

<sup>1</sup> Razón de momios; <sup>2</sup> intervalo de confianza; <sup>3</sup> > 126 mg/dL; <sup>4</sup> cesárea; <sup>5</sup> óbito; <sup>6</sup> estimado de RM, IC y p con corrección; <sup>7</sup> solteras, divorciadas y separadas.

cesárea, parece haber factores circunscritos que la propician. Por ejemplo, 62.5% de las mujeres con HGA fueron sometidas a cesárea vs 35% del grupo control. La HGA podría significar que en embarazos previos existieron factores relacionados con esta anormalidad que aumentaron la frecuencia de cesáreas (OR: 2.78, IC 95%: 1.25-6.22)  $p = 0.008$  y que quizás tales factores fueron similares a los ocurridos en el embarazo actual dado que la HGA fue un factor de riesgo para que el embarazo terminara en cesárea (RM 3.1).

Otro hallazgo de interés fue que la proporción de malformaciones congénitas resultó ser significativamente mayor en hijos de mujeres con HGA con riesgo epidemiológico elevado (RM 12, IC 95%: 1.38-104)  $p = 0.01$ . Estos hallazgos sugieren que la HGA es una afeción subclínica que podría coincidir con cambios metabólicos o fisiopatológicos suficientes para producir mayor frecuencia de malformaciones congénitas en semejanza con lo que ocurre en mujeres diabéticas en quienes estas malformaciones ocurren con una frecuencia 2 a 3 veces mayor que en mujeres normales.<sup>9</sup> Este hallazgo no es desdeñable si consideramos que existen algunas demostraciones que señalan a las mujeres mexicanas con alta incidencia de diabetes gestacional, como lo sugieren los estudios realizados en Los Ángeles, California, donde la incidencia encontrada en mujeres de origen mexicano es del 12.8%.<sup>9</sup>

En conclusión, los resultados obtenidos recuerdan que la diabetes mellitus tipo 2 y la gestacional, son dos padecimientos cada vez más frecuentes en mujeres en edad reproductiva y, en consecuencia, las complicaciones inherentes en la diádica madre-hijo. Por lo tanto, es fundamental llevar un control estricto de la glucemia durante el embarazo a través de mejorar los hábitos alimentarios e incrementar la actividad física. Estas

medidas favorecen la prevención de las complicaciones que, aparentemente, se observan desde etapas subclínicas o previas a los cambios metabólicos que caracterizan a la diabetes gestacional. En el caso de mujeres en quienes se haya encontrado una HGA, es necesario realizar pruebas de tolerancia a la glucosa durante las seis primeras semanas del postparto, para asegurarnos que la alteración ha desaparecido.<sup>1</sup>

#### Agradecimientos

Agradecemos de manera muy especial al Dr. Sergio Fajardo Dueñas, la revisión del manuscrito y sus valiosas sugerencias.

#### REFERENCIAS

1. Arias F. Guía práctica para el embarazo y parto de alto riesgo. 2<sup>a</sup> ed. Madrid: Mosby/Doyma, 1994;pp:284-303.
2. Forsbach G, González F, Vázquez J, et al. Morbilidad materna y fetal en un grupo de mujeres con diabetes gestacional. Ginecol Obstet Mex 1999;67:272-5.
3. Catalano P, Lorraine H, Sacid B, Amini P, Satish C, Calan E. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 1999;180: 903-16.
4. Widness J, Schwartz H. Glycohemoglobin in postpartum women. Obstet Gynecol 1981;57:414-21.
5. Partida-Hernández G. Hemoglobina glucosilada (HbA1) en el embarazo. Ginec Obstet Mex 2000;68:420-4.
6. Chandalia H.B, Krishnaswamy P.R. Glycated hemoglobin. Diabetes 2002;83:1522-32.
7. Jovanovich L. The diabetic pregnancy: a clinical challenge. Symposium of the diabetes and pregnancy council. Proceedings of the 60<sup>th</sup> scientific sessions of the Am Diabetes Assoc; San Antonio Texas, 2000;June 2-11.
8. ACOG. Gestational Diabetes. Practice Bulletin No. 30. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2001;98:525-38.
9. Fiorelli S, Cejudo E, Smith A. Diabetes mellitus en el embarazo. En: Alfaro H, editor. Complicaciones médicas en el embarazo. 2<sup>a</sup> ed. México: Interamericana, 1996;p:149-57.