

ARTÍCULO ORIGINAL

Caracterización de la hemoglobina glucosilada A1c en embarazos sanas

Characterization of glycosylated hemoglobin A1c in healthy pregnancies

Yamilé Arencibia Fundora,^I Ignacio Piloto Rivera,^{II} Arcelia Gonzáles Paneque,^{III} Merien Bello Ferro.^{IV}

I Especialista de I grado en Medicina General Integral y en Laboratorio Clínico. Asistente. Hospital Ginecobstétrico “Manuel Fajardo”. Güines, Cuba. Correo electrónico: ignaciopr@infomed.sld.cu

II Especialista de I grado en Medicina General Integral. Máster en Atención Integral a la Mujer. Instructor. Policlínico “Luis Li Trigent”. Güines, Cuba. Correo electrónico: ignaciopr@infomed.sld.cu

III Licenciada de Laboratorio Clínico y en Medicina Transfusional. Asistente. Hospital Ginecobstétrico “Manuel Fajardo”. Güines, Cuba. Correo electrónico: arceliagp@infomed.sld.cu

IV Especialista de I grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Auxiliar. Máster en Medicina Bioenergética y Natural en la Atención Primaria de Salud y en Educación Médica. Facultad de Ciencias Médicas Mayabeque. Güines, Cuba. Correo electrónico: mbello@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: en embarazadas con diabetes mellitus pregestacional (tipo 1 o 2) y gestacional la determinación de la hemoglobina glucosilada tiene particular importancia pues se ha visto su valor correlacional con el desarrollo de complicaciones maternas y fetales.

Objetivo: caracterizar la hemoglobina glucosilada en los diferentes trimestres del embarazo.

Métodos: se realizó un estudio observacional analítico transversal en el Hospital Ginecobstétrico “Manuel Fajardo” durante el segundo semestre del año 2016 a 100 embarazos sanas que asistieron al control prenatal; y un grupo control de 150 mujeres sanas no embarazadas mayores de 17 años en la población correspondiente al municipio Güines las que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Se realizó determinaciones de hemoglobina glucosilada y glicemia en ayunas.

Resultados: las embarazadas sanas el promedio de hemoglobina glucosilada fue menor que en las no gestante respectivamente 4.50 % (4.41- 4.49) contra 5.21 % (5.16-5.26), $P < 0,001$. En el grupo de embarazada sanas la hemoglobina glucosilada

aumentó con el trimestre del embarazo $p < 0,05$, primer trimestre: 4.35 (4.20 – 4.47), segundo trimestre: 4.58 (4.45 – 4.70), tercer trimestre: 4.61 (4.14 – 5.08).

Conclusiones: durante el embarazo el porcentaje de Hb A1c aumenta con el trimestre del embarazo, por lo que es importante determinar su valor de referencia para un mejor control metabólico de las gestantes.

Palabras clave: hemoglobina glucosilada, embarazo, glucosilación no enzimática, HbA1c.

Descriptor: hemoglobina a glucada/metabolismo; embarazo; glicosilación; adulto joven; adulto; adolescente; mujeres embarazadas

ABSTRACT

Introduction: in pregnant women with pregestational diabetes mellitus (type 1 or 2) and gestational diabetes the determination of glycosylated hemoglobin is particularly important because its correlational value has been seen with the development of maternal and fetal complications.

Objective: to characterize the glycosylated hemoglobin in the different trimesters of pregnancy.

Methods: cross-sectional analytical observational study in the Manuel Fajardo Gyneco-Obstetric Hospital during the second semester of 2016 to 100 healthy pregnancies that attended the prenatal control; and a control group of 150 healthy non-pregnant women older than 17 years in the population corresponding to the municipality of Güines who met the inclusion and exclusion criteria. Determinations of glycosylated hemoglobin and fasting glycemia were made.

Results: the healthy pregnant women the average glycosylated hemoglobin was lower than in non-pregnant women, respectively 4.50 % (4.41-4.49) versus 5.21 % (5.16-5.26), $P < 0.001$. In the healthy pregnant group, glycosylated hemoglobin increased with the trimester of pregnancy $p < 0.05$, first trimester: 4.35 (4.20 - 4.47), second trimester: 4.58 (4.45 - 4.70), third trimester: 4.61 (4.14 - 5.08).

Conclusions: during pregnancy the percentage of Hb A1c increases with the trimester of pregnancy, so it is important to determine its reference value for better metabolic control of pregnant women

Key words: glycosylated hemoglobin, pregnancy, non-enzymatic glycosylation, HbA1c.

Descriptors: glyated hemoglobin a/metabolism; pregnancy; glycosylation; young adult; adult; adolescent; pregnant women

INTRODUCCIÓN.

En individuos normales se encuentran postnatalmente tres tipos de hemoglobinas. La hemoglobina A, HbA (α_2, β_2), HbA2 (α_2, δ_2) y la hemoglobina fetal HbF(α_2, γ_2).

La hemoglobina A está constituida por una parte prostética llamada hemo que es idéntico en todas las variaciones de la hemoglobina humana. La parte proteica de la molécula (globina) consta de cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas alfa con 141 aminoácidos y dos cadenas betas con 146 aminoácidos.

La hemoglobina glucosilada se forma de modo no enzimático mediante una reacción de dos pasos. La primera reacción es rápida donde por condensación reversible se unen el grupo carbonilo de la glucosa y el grupo amino de la valina terminal de la cadena beta de la hemoglobina se forma una aldimina lábil o base de Schiff; a continuación, la aldimina experimenta lenta e irreversiblemente una reorganización de Amadori y se convierte en una cetoamina más estable.¹

Las hemoglobinas glucosiladas se designan como Hb A1a (<1 %), Hb A1b (<2 %), Hb A1c (3 %). La Federación Internacional de Química Clínica define actualmente a la Hb A1c como la hemoglobina A que se glucosila de forma irreversible en una o ambas valinas N-terminales de las cadenas β de la molécula tetramérica de la hemoglobina.²

La Hb A1c se eleva de dos a tres veces en los pacientes diabéticos. Se utiliza como un índice del control metabólico de la diabetes durante las 4 a 8 semanas anteriores. Como respuesta al crecimiento rápido del feto y de la placenta, así como las demandas crecientes, la mujer embarazada sufre cambios en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas tanto numerosos como intensos. En verdad ningún otro acontecimiento fisiológico en la vida postnatal induce alteraciones metabólicas tan profundas.^{3, 4}

La embarazada cambia con rapidez de un estado postprandial caracterizado por un aumento sostenido del nivel de glucosa a un estado de ayunas caracterizado por descenso sanguíneo de la glucosa y algunos aminoácidos. Al mismo tiempo que son más altas las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres y colesterol. Las complicaciones relacionadas con el embarazo y la diabetes pueden afectar tanto al feto como a la madre. El 2-5 % de todas las embarazadas no diabéticas padecen diabetes gravídica, que es más frecuente entre las mujeres negras, latinas e indígenas norteamericanas. Después del embarazo, se detecta diabetes tipo 2 en el 5-10 % de estas mujeres y el resto corre un mayor riesgo (20-50 %) de padecer diabetes en los siguientes 5 a 10 años.⁵

En mujeres embarazadas y con diabetes mellitus pregestacional (tipo 1 o 2) y gestacional la determinación de la hemoglobina glucosilada tiene particular importancia pues se ha visto que su valor correlaciona con el desarrollo de malformaciones congénitas, con la ganancia de peso del producto (peso bajo al nacimiento y macrosomía) y con la presencia de complicaciones neonatales.^{6, 7}

Los cambios hematológicos producidos durante el embarazo normal que resultan en un aumento del volumen sanguíneo a expensas de un incremento tanto del plasma como de eritrocitos, siendo mayor el incremento del plasma. así como a pesar de haber un aumento de la eritropoyesis, la concentración de hemoglobina y el

hematocrito descienden en grado leve y como consecuencia de las alteraciones metabólicas del embarazo, la glicación de proteínas se modifica y con ello el valor de las hemoglobinas glucosiladas. Valores diferentes de hemoglobina glucosilada ha sido informada, así como un comportamiento diferente en cada trimestre.⁸

El propósito de este estudio es caracterizar la hemoglobina glucosilada (HbA1c) en los diferentes trimestres del embarazo. No existen antecedentes de estudios similares en la población del municipio Güines, ni se encontraron similares en Cuba en la bibliografía consultada, de ahí su importancia.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional analítico transversal en el Hospital Ginecobstétrico “Manuel Fajardo” durante el segundo semestre del año 2016 en la población femenina del municipio Güines, provincia Mayabeque.

El universo estuvo formado por un total de 370 embarazos. Para la selección de la muestra se utilizó un muestreo no probabilístico intencional, quedando constituido el grupo muestra por 100 embarazos sanas y el grupo control por 150 mujeres sanas no embarazadas, las cuales cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión para el grupo muestra:

- embarazos sanas.
- peso adecuado.
- mayores de 17 años y menores de 36.

Criterios de exclusión para el grupo muestra:

- si tiene antecedentes patológicos personales y heredofamiliares de hipertensión arterial o diabetes mellitus clínica o gestacional.
- si tiene antecedentes ginecobstétricos de abortos espontáneos y/o productos macrosómicos (recién nacido de más de 400 gramos).
- sobrepeso, obesas y peso deficiente.

Criterios de inclusión para el grupo control:

- mujeres sanas.
- peso adecuado.
- mayores de 17 años y menores de 36.

Criterios de exclusión para el grupo control:

- si tiene antecedentes patológicos personales y heredofamiliares de hipertensión arterial o diabetes mellitus clínica.
- si tiene antecedentes ginecobstétricos de abortos espontáneos y/o productos macrosómicos (recién nacido de más de 400 gramos).
- sobrepeso, obesas y peso deficiente.

Se empleó un método inmunoturbidimétrico utilizando el kit de reactivos para la determinación cuantitativa de la hemoglobina A1c en sangre humana.

El método se basa en la interacción antígeno- anticuerpo para la determinación directa de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) en sangre total anticoagulada con ácido etilendiaminotetraacético (comúnmente denominado EDTA). La hemoglobina total y la HbA1c tienen la misma capacidad de ligarse específicamente a partículas de látex. Cuando se añaden anticuerpos monoclonales de ratón anti HbA1c humana (R2), se forma un complejo látex-HbA1c-anticuerpo monoclonal de ratón anti HbA1c humana. La reacción de anticuerpos policlonales de cabra con los anticuerpos monoclonales de ratón produce una aglutinación que es proporcional a la cantidad de HbA1c absorbida sobre la superficie de las partículas de látex. La aglutinación es medida como absorbancia y el valor de HbA1c se obtiene por una curva de calibración en un autoanalizador químico INLAB, en el laboratorio de bioquímica clínica del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras".⁹

El método presenta un coeficiente de variación (CV) en la serie menor de un 2 % y entre las series menor de un 2.8 % y valor de referencia (VR) no diabéticos < 6 %.

Los datos fueron introducidos en una base de datos en el programa Excel para Windows en una PC Pentium IV, para su posterior análisis estadístico en el sistema Infostat versión 9, en el que se determinó el porcentaje de hemoglobina glucosilada (HbA1c) en mujeres sanas embarazadas. Los resultados fueron mostrados en tablas y gráficos.

Se informan las medias, la desviación típica y el intervalo de confianza de un 95 % de cada una de las variables estudiadas. Se aplicó ANOVA de una vía, con prueba Post- hoc de Tukey para encontrar las diferencias entre grupos. Las interrelaciones entre variables se analizaron con el coeficiente de correlación de Pearson. En ambos se consideró significativa la asociación cuando la p asociada fue menor de 0.05.

RESULTADOS

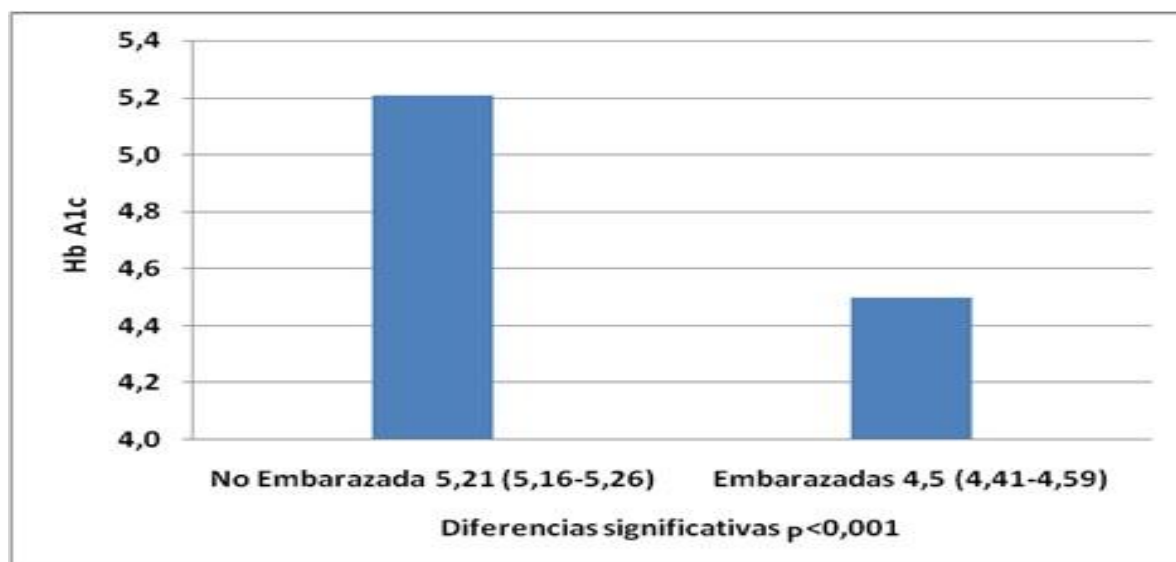
Se muestra la media de las variables, edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), paridad de las mujeres sanas embarazadas y no embarazadas (tabla 1).

Tabla1. Descripción de las variables seleccionadas de la población de estudio

Variable	Embarazadas	No embarazadas
Edad cronológica	24.5 (±5.3)	23.0 (±3.9)
Peso(Kg)	56.3 (±6.8)	57.6 (±6.3)
Talla (cm)	160 (±0.1)	160 (±0.1)
IMC (Kg/m ²)	22.2 (±2.0)	21.7(±1.5)
Paridad	1.0 (±0.7)	1.0(±0.5)

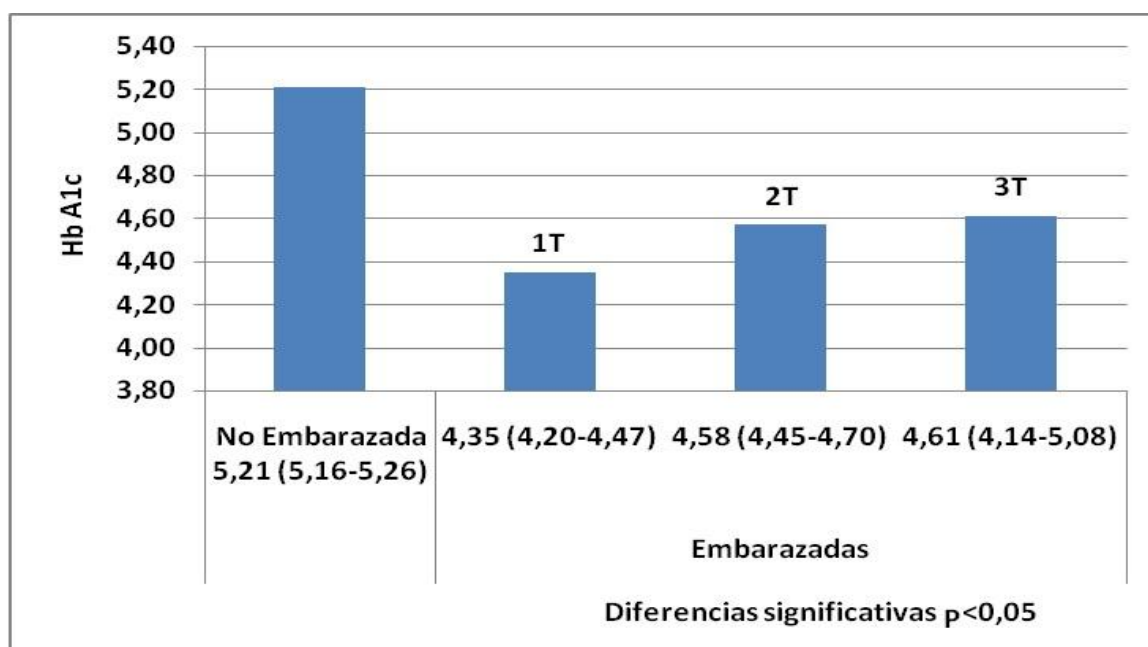
El valor porcentual de la HbA1c que fue significativamente menor en las embarazadas sanas (E) durante toda la gestación (4.5 vs 5.25 %, $p < 0.001$) que en las no embarazadas (NE) (gráfico 1).

Gráfico 1. Valor porcentual de la HbA1c en los grupos estudiados



Además, en el grupo E, la HbA1c aumentó con el trimestre del embarazo (4.35; 4.57; 4.61, $p < 0.05$) respectivamente (gráfico 2).

Gráfico 2. Valor de Hb A1c en los trimestres del embarazo



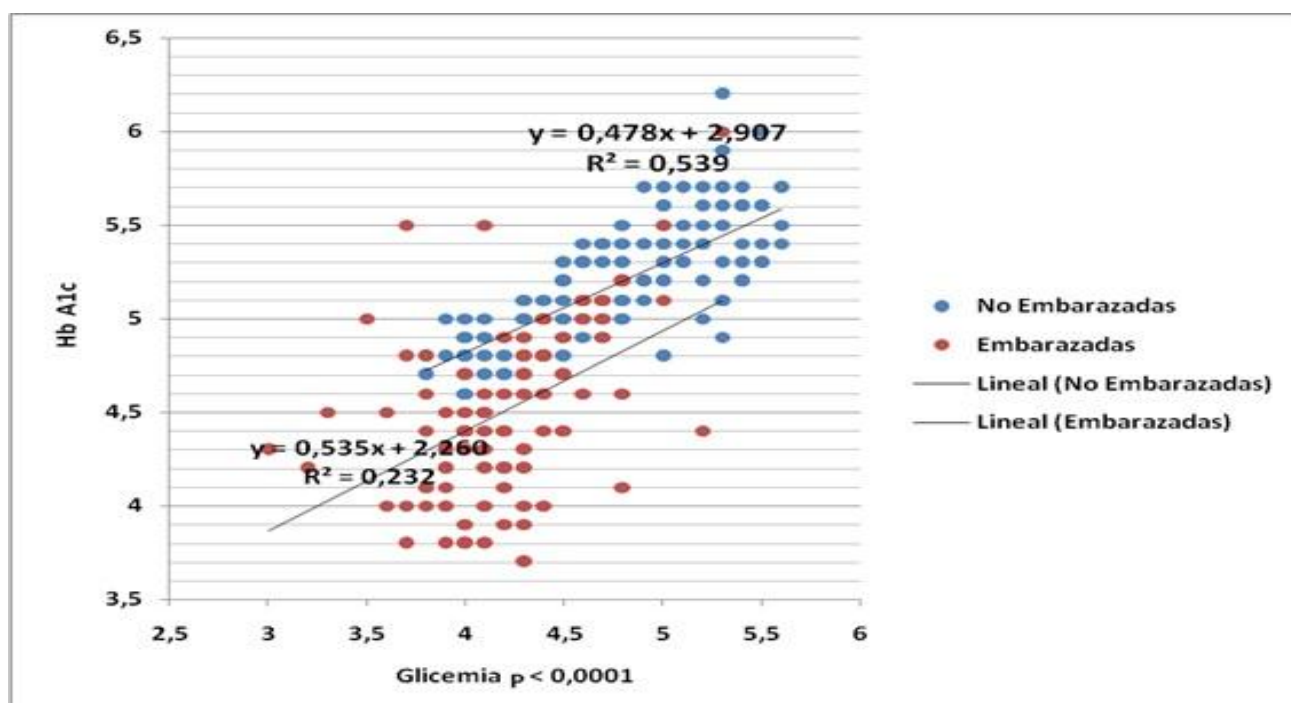
Aumentó la HbA1c con el trimestre del embarazo en las embarazadas de 26-30 años y de 31-35 años (tabla 2).

Tabla 2. Valor porcentual de HbA1c de acuerdo con la edad cronológica y el trimestre del embarazo

Grupo	1T	2T	3T	Significación
I (18 – 25 años)	4.31 ± 0.40	4.62 ± 0.46	4.56 ± 0.48	p>0.05
II (26-30 años)	4.39 ± 0.31	4.44 ± 0.39	4.93 ± 0.15	p>0.05
III (31-35 años)	4.33± 0.54	4.54 ± 0.37	4.55 ± 0.51	p>0.05

Se observó una relación lineal entre la glicemia y la HbA1c en las mujeres sanas no embarazadas y embarazadas (gráfico 3).

Gráfico 3. Correlación entre la HbA1c y la glicemia de la población estudiada



DISCUSIÓN

En las mujeres embarazadas sanas el valor porcentual de la HbA1c es significativamente menor al de las mujeres no embarazadas lo que coincide con otros estudios realizados.^{10, 11}

El valor porcentual bajo de HbA1c durante el embarazo se atribuye a diferentes factores, entre ellos destacan las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos que disminuyen la concentración sérica de la glicemia en el ayuno, la concentración de la hemoglobina que desciende en grado leve y el aumento del volumen plasmático de la madre que comienza a aumentar durante el primer

trimestre, se expande con mayor rapidez en el segundo trimestre y en el tercero se incrementa de forma mucho más lenta hasta alcanzar una meseta en el tercer trimestre.⁶

Un estudio realizado en Japón¹² muestra una disminución significativa de la HbA1c en el segundo trimestre, resultado que difiere con la presente investigación donde aumenta durante los tres trimestres. Otros autores plantean una disminución significativa de la HbA1c en el primer y segundo trimestre en comparación con el tercero.^{13,14}

No se encuentra una relación significativa con la edad cronológica en esta investigación. Los efectos de la edad sobre la HbA1c son controvertidos, ya que algunos estudios¹⁵ muestran un incremento de aproximadamente un 0.1 % por década a partir de los 30 años en personas sanas, situación que podría explicarse por el aumento de la glucemia en ayunas y la disminución de la tolerancia a la glucosa que se observa con la edad, o también pudiera ser debida a la disminución en el recambio de eritrocitos, como resultado de la reducción de la tasa metabólica asociada con el envejecimiento. Sin embargo, otros estudios¹⁶ con selección de controles sanos, mediante pruebas de tolerancia a la glucosa oral, no han demostrado que la edad afecte los niveles de HbA1c.

Existe una relación lineal entre la glicemia y la HbA1c en las mujeres sanas no embarazadas y embarazadas, resultados iguales reportan otros estudios.^{17,18}

El presente estudio tiene la importancia de ser el primero que se realiza en la población del municipio Güines, en mujeres sanas embarazadas y no embarazadas y las cifras de porcentaje de HbA1c durante el embarazo y en cada uno de los trimestres del mismo, servirán de referencia para evaluar el grado de control metabólico de las mujeres sanas embarazadas y con diabetes mellitus pregestacional (tipo 1 y 2) y gestacional.

Se concluye que durante el embarazo el porcentaje de Hb A1c aumenta con el trimestre del embarazo, por lo que es importante determinar su valor de referencia para un mejor control metabólico de las embarazadas.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses para la publicación del artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guerra M, Torres AL, Alvarado M, Bustamante T, Lavallo C, Luján D. Relación de los niveles de HbA1c (%) y de fructosamina (mg/dl) en sujetos saludables y diabéticos tipo 1.v. Universitas Scientiarum Revista de la Facultad de Ciencias. 2007; 12(1):55-65.

2. Vargas E.A, Gómez JH, Conde JM. Medición de la hemoglobina glucosilada capilar como tamizaje en diabetes mellitus tipo 2. *Med Int Méx* [Internet]. 2014[citado 10 Oct 2015]; 30: 538-45. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2014/mim145f.pdf>
3. Cruz J, Hernández P, Grandía R, Lang J, Isla A, González K, et al. Consideraciones acerca de la diabetes mellitus durante el embarazo. *Rev Cubana Endocrinol* [Internet]. 2015 Abr[citado 3 Abr 2016]; 26(1): 47-65 Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532015000100005&lng=es
4. Santiesteban S, Oliva Rodríguez J. Semiología obstétrica. En: Rigol Ricardo O. *Obstetricia y ginecología*. La Habana: Ciencias Médicas; 2010. p. 55–72.
5. Capítulo 5 Fisiología materna. En: Cunningham Gary F. *Williams Obstetricia*. 23 ed. México: Mc Graw–Hill Interamericana; 2011. p. 107–35.
6. Shobha P, Mathen S, Abraham J. Glycosylated hemoglobin values in nondiabetic pregnant women in the third trimester and adverse fetal outcomes: an observational study. *J Family Med Prim Care* [Internet]. 2016 Jul-Sep;5(3):646-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5290776/>
7. Ye M, Liu Y, Cao X, Yao F, Liu B, Li Y, et al. The utility of HbA1c for screening gestational diabetes mellitus and its relationship with adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2016 Apr; 114:43-9 [citado 9 Oct 2016]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27103368>
8. Adaptaciones maternas del embarazo. En: Cunningham GF, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. *Williams Obstetricia*. 21 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2007. p. 141-69.
9. Piermattei C. *Hemoglobina HbA1c directa para la determinación cuantitativa de la hemoglobina A1c en sangre humana*. Roma: CPM científica, 2012.
10. Mosca A, Paleari R, Dalfrà MG, Di Cianni G, Cuccuru I, Pellegrini G, et al. Reference intervals for hemoglobin A1c in pregnant women: data from an Italian multicenter study. *Clin Chem* [Internet]. 2006 Jun[citado 15 Feb 2017];52(6):1138-43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16601066>
11. Connor CO, O’Shea PM, Owens LA, Carmody L, Avalos G, Nestor L. Trimester-specific reference intervals for haemoglobin A 1c (HbA 1c) in pregnancy. *Clin Chem* [Internet]. 2012[citado 15 Feb 2017];50 (5):905–9. Disponible en: <http://atlanticdipireland.com/wp-content/uploads/2016/01/trimester-specific-reference-intervals-for-glycated-haemoglobin-in-pregnancy.pdf>
12. Hiramatsu Y, Shimizu I, Omori Y, Nakabayashi M. Determination of reference intervals of glycated albumin and hemoglobin A1c in healthy pregnant Japanese women and analysis of their time courses and influencing factors during pregnancy. *Endocr J* [Internet]. 2012 Dec [citado 15 Feb 2017];59(2):145-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22166921>
13. Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR, Lowe J, McCance DR, Lappin TR, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*

- [Internet]. 2012[citado 15 Feb 2017]; 35(3):574-80. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/22301123>
14. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* [Internet]. 2008 Aug[citado 30 Oct 2017];31 (8):1473-78. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/31/8/1473.short>
 15. Sharma B, Mahajan P, Prasad S, Pandey R, Singh J, Sodhi KS. Glycated haemoglobin levels in no diabetics: the effect to ageing. *medical science* [Internet]. 2013 Jul-Dec[citado 13 Oct 2017];2 (2): 116-24. Disponible en: <https://www.ejmanager.com/mnstemps/69/69-1383930664.pdf?t=1556653636>
 16. Goyal G, Panag K, Sheenam S, Singh J. High glycated hemoglobin levels in correlation with ageing in non-diabetics. *Int J Med Res Prof* [Internet]. 2015[citado 30 Oct 2016];1(3): 35-39. Disponible en: [http://admin.ijmrp.com/Upload/IJMRP%201\(3\)%2035-39.pdf](http://admin.ijmrp.com/Upload/IJMRP%201(3)%2035-39.pdf)
 17. Amador Rodríguez L, Sosa Pérez JC, Buchaca Fexas EF, Fernández Valdés F, Bermudéz Rojas SA, Mora I. Niveles de hemoglobina glucosilada y su correlación con las glucemias de ayuno y postprandial en un grupo de pacientes diabéticos. *Acta Médica* [Internet]. 2015[citado 23 Oct 2015];16(1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol16_1_15/act04115.htm
 18. Orellana R. La hemoglobina glucosilada. *Ver Inv Sci* [Internet]. 2014[citado 21 Mar 2018]; 3(1):3-9. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?pid=S2313-02292014000100001&script=sci_arttext

Recibido: 17/11/2018

Aprobado: 14/1/2019

Dra. Yamilé Arencibia Fundora. Hospital Ginecobstétrico “Manuel Fajardo”. Güines, Cuba. Correo electrónico: ignaciopr@infomed.sld.cu

Citar como: Arencibia Fundora Y, Piloto Rivera I, Gonzáles Paneque A, Bello Ferro M. Caracterización de la hemoglobina glucosilada A1c en embarazadas sanas. *Medimay* [Internet]. 2019[citado: fecha de acceso]; May-Ago;26(2).135-44. Disponible en: <http://www.revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/1406>

Contribución de autoría.

Todos los autores participaron en la elaboración del artículo y aprobaron el texto final.

Copyright Revista Electrónica Medimay. Este artículo se encuentra protegido con [una licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional](http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos, siempre que mantengan el reconocimiento de sus autores.