

# Utilidad predictora y diagnóstica de la hemoglobina glucosilada para la diabetes en el embarazo, las alteraciones metabólicas posparto y los resultados perinatales adversos

Ely M. Hernández-Vargas,<sup>1</sup> Nora D. Candelario-Morales,<sup>2</sup> Orquidia G Méndez-Flores<sup>3</sup>

## RESUMEN

La hemoglobina adulta (HbA), es una ferroproteína que constituye aproximadamente el 35% del volumen de los eritrocitos. El 6% de esta proteína es glucosilada, de la cual el componente principal es la HbA1c (5%). La hemoglobina glucosilada o glicada (HbA1c) resulta de la unión covalente de la glucosa a la valina N-terminal de la cadena  $\beta$  de la hemoglobina en un proceso no enzimático conocido como glucación. El objetivo de esta revisión es analizar los puntos a favor y en contra del uso de HbA1c en mujeres embarazadas, con el fin de conocer su utilidad como prueba diagnóstica y predictora, no sólo de diabetes gestacional (DG), sino también de resultados adversos perinatales y de alteraciones en el metabolismo de carbohidratos posparto. Se buscaron artículos en tres bases de datos: PubMed, ScienceDirect y LILACS, se incluyeron estudios de cohorte, casos y controles y ensayos controlados aleatorizados publicados a partir del año 2018, en español e inglés. Como resultado de la búsqueda se encontraron 140 coincidencias, mismas que disminuyeron a 22 artículos conforme los criterios de selección fueron aplicados. Los datos son presentados siguiendo un orden cronológico de la evolución del embarazo hasta el posparto. En conclusión, la HbA1c es útil como herramienta de apoyo para reforzar los resultados de la curva de tolerancia oral de la glucosa (CTOG) con 75 grs en la confirmación del diagnóstico de DM, considerando valores de corte de 5.4 % en el tercer trimestre de gestación. Sin embargo, como prueba predictora, tanto de DMG como diabetes posparto, es una prueba de cribado inicial que puede ser de utilidad usar en asociación con otros indicadores del estado nutricional o metabólico.

**Palabras claves:** Hemoglobina glucosilada, diabetes gestacional, diabetes posparto, diagnóstico

## SUMMARY

Adult hemoglobin (HbA1c) is a ferroprotein that constitutes approximately 35% of the volume of erythrocytes. Six percent of this protein is glycosylated, of which the main component is HbA1c (5%). Glycated or glycosylated hemoglobin (HbA1c) results from the covalent binding of glucose to the N-terminal valine of the  $\beta$  chain of hemoglobin in a non-enzymatic process known as glycation. The objective of this review is to analyze the pros and cons of the use of HbA1c in pregnant women, in order to know its usefulness as a diagnostic and predictive test, not only of gestational diabetes (GD), but also of adverse perinatal outcomes and postpartum alterations in carbohydrate metabolism. Articles were searched in three databases: PubMed, ScienceDirect and LILACS, including cohort studies, case-control studies and randomized controlled trials published from 2018 onwards, in Spanish and English. As a result of the search, 140 matches were found, which were reduced to 22 articles according to the selection criteria. The data are presented in chronological order of the evolution of pregnancy until postpartum. In conclusion, HbA1c is useful as a support tool to reinforce the results of the oral glucose tolerance curve (OGTT) with 75 grams in confirming the diagnosis of DM, considering cut-off values of 5.4% in the third trimester of pregnancy. However, as a predictive test for both GDM and postpartum diabetes, it is an initial screening test that may be useful to use in association with other indicators of nutritional or metabolic status.

**Keywords:** Glycosylated hemoglobin, gestational diabetes, postpartum diabetes, diagnosis.

<sup>(1)</sup> Licenciada en Médico cirujano, estudiante de la Especialidad en Ginecología y Obstetricia. División Académica de Ciencias de la Salud. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Tabasco, México.

<sup>(2)</sup> Médico especialista en Ginecología y Obstetricia en el Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Gustavo A. Roviroso Pérez” y Profesora-investigadora de la División Académica de Ciencias de la Salud. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Tabasco, México.

<sup>(3)</sup> Doctora en Ciencias, Profesora-investigadora. División Académica de Ciencias de la Salud. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Tabasco, México.

## Abreviaturas.

1. ADA: Asociación Americana de Diabetes
2. Hb: Hemoglobina.
3. HbA1c: Hemoglobina glucosilada.
4. Cols: Colaboradores.
5. DG: Diabetes gestacional
6. DM: Diabetes mellitus
7. DMG: Diabetes mellitus gestacional.
8. Curvas ROC: Característica operativa del receptor.
9. SDG: Semanas de gestación.
10. CTOG: Curva de tolerancia oral a la glucosa.

## INTRODUCCIÓN

La hemoglobina (Hb) es una proteína básica conjugada con hierro, presente en los eritrocitos que consta de cuatro subunidades y que se encarga del transporte de oxígeno. La hemoglobina normal del adulto A1 (HbA1) es la mayormente expresada en los eritrocitos (aprox. 97%), esta proteína comprende una fracción hemo y dos cadenas de globina ( $\alpha$  y  $\beta$ ). Dentro de la HbA1, aproximadamente el 6% es glucosilada, de la cual el componente principal es la HbA1c (5%), con componentes menores de la HbA1a y la HbA1b (1%).<sup>1</sup>

La hemoglobina glucosilada o glicada (HbA1c) resulta de la unión covalente de la glucosa a la valina N-terminal de la cadena  $\beta$  de la hemoglobina, en un proceso no enzimático conocido como glicación o glucación.<sup>2</sup> El valor de hemoglobina glucosilada depende tanto de la concentración sérica de glucosa, como de la vida media de los eritrocitos, y al ser ésta de aproximadamente 120 días, la HbA1c se considera un marcador que representa el promedio de glucosa sérica en las 8 a 12 semanas previas. Desde 2010, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) incluyó a la Hb glucosilada como una herramienta para el diagnóstico y control de la diabetes en población no gestante, teniendo como punto de corte para diabetes un valor  $\geq 6.5\%$  y para prediabetes un valor entre 5.7 y 6.4%.<sup>3</sup>

La obesidad durante el embarazo es una condición diabotogénica. El proceso de anabolismo constante y el aumento de la tasa metabólica basal conducen a mayor ingesta calórica y desbalance energético, acentuado cuando los niveles de actividad física materna disminuyen. Las calorías discrecionales conducen a un aumento en el índice de masa corporal (IMC), a la adipogénesis y el depósito ectópico del tejido graso, en órganos como hígado, músculo esquelético y páncreas. Para resolver este desbalance adiposo el cuerpo ingresa en un estrés metabólico, el cual se caracteriza por la toxicidad por lípidos, inflamación y resistencia a la insulina. Esta resistencia a la insulina, dependiendo el tiempo

gestacional en el que se desarrolle y el estado metabólico materno, puede manifestarse como diabetes gestacional (DG), desregulación del metabolismo de carbohidratos o diabetes mellitus (DM), en años posteriores a la gestación.<sup>4,5</sup> En las mujeres embarazadas, la Hb glucosilada sólo se encuentra recomendada durante el primer trimestre para el diagnóstico y control de la diabetes pregestacional. Sin embargo, su uso durante el segundo y tercer trimestre no ha sido aceptado universalmente, esto debido a que diversas asociaciones y estudios publicados ponen en duda su fiabilidad, principalmente por la disminución en la vida media de los eritrocitos y la anemia dilucional que se presenta en las pacientes gestantes.<sup>3</sup> Por ello el presente artículo tiene como objetivo hacer un análisis de trabajos recientes que abonen a la controversia respecto a la utilidad de la Hb glucosilada en esta población. Finalmente, se reconoce la aplicabilidad como prueba predictor de DG y de alteraciones en el metabolismo de carbohidratos posparto y de resultados adversos perinatales.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda organizada y análisis atributivo de artículos con abordajes originales en tres bases de datos, dos en inglés (PubMed, ScienceDirect) y una en español (LILACS). La búsqueda fue realizada en los meses de julio a septiembre de 2023, utilizando una ecuación basada en las siguientes palabras claves: “glycosylated hemoglobin” (hemoglobina glucosilada), “gestational diabetes” (diabetes gestacional) y “diagnosis” (diagnóstico). Se incluyeron estudios de cohorte, casos y controles y ensayos controlados aleatorizados publicados a partir del año 2018, en español e inglés. Se identificaron un aproximado de 140 artículos en las tres bases de datos. mismos que se redujeron a 22 coincidencias conforme fueron aplicados los criterios de selección, publicación en los últimos cinco años, determinación de valores de hemoglobina glucosilada, glicemia en ayuno y/o medición de curva de tolerancia oral a la glucosa. La información obtenida de cada artículo fue sintetizada en un cuadro comparativo que incluyó los siguientes apartados: autor y año, título, objetivos, muestra, intervención, método de análisis, resultados y hallazgos.

## DESARROLLO

## Anemia y valor de hemoglobina glucosilada

En 2022, Zong y cols realizaron un estudio retrospectivo con 1369 mujeres chinas, en el que el objetivo fue examinar la influencia de la anemia en el valor HbA1c, encontrando que las pacientes con anemia leve no presentan diferencias

notables en el valor de hemoglobina glucosilada en relación con las embarazadas no anémicas, mientras que los valores en pacientes con anemia moderada sólo varían ligeramente en relación con las no anémicas. Otros resultados destacables del estudio, son que el valor de HbA1c es variable en relación con el trimestre, y que dicho valor se correlaciona significativamente con la hemoglobina corpuscular media, por lo que tal vez este valor sí podría verse afectado en embarazadas que presenten alteración de este parámetro secundario a la deficiencia de hierro, pues, aunque no es su manifestación primaria, sí pueden llegar a presentar un patrón microcítico-hipocrómico.<sup>6</sup>

Los resultados de la anterior investigación, contrastan con los publicados por Cetinkaya y cols en 2021, quienes realizaron un estudio de casos y controles, que aunque no incluyó embarazadas, sí tomó en cuenta a pacientes (263) con anemia por deficiencia de hierro, y los comparó con un grupo de personas sanas (132), encontrando que los niveles medios de HbA1c son significativamente más bajos en los pacientes con anemia (5.4% vs 5.9%), y que este valor disminuye de forma inversa a como aumenta la gravedad de la anemia (5.5, 5.5 y 5%, respectivamente). Además, se observó que la terapia con hierro aumenta de forma discreta el valor de HbA1c, pasando de un nivel medio de 5.4% a 5.5%.<sup>7</sup>

De lo anterior, se deduce que pacientes embarazadas con anemia por deficiencia de hierro pueden presentar resultados falsos negativos en el tamizaje de diabetes mellitus gestacional (DMG) si se toma en cuenta el valor de HbA1c, pues sus valores se encuentran disminuidos, y que tal vez, estos resultados falsos negativos puedan disminuir al administrar terapia con hierro, esto por su efecto sobre la hemoglobina corpuscular media. Sin embargo, de acuerdo con un artículo publicado por Breitenbach y cols en 2018, en el que se incluyeron a 263 embarazadas con y sin anemia a las que se dividió en 4 grupos para valorar el efecto del tratamiento con hierro, se encontró que esta terapia no afecta de forma significativa el valor de hemoglobina glucosilada.<sup>8</sup>

Hemoglobina glucosilada en el primer trimestre de gestación. El primer trimestre de gestación, es el único en el que se ha recomendado el uso de hemoglobina glucosilada para la detección oportuna de diabetes pregestacional. No obstante, en los últimos años se han publicado diversos artículos en los que esta prueba diagnóstica durante el inicio de la gestación se ha utilizado para predecir no sólo el riesgo de diabetes gestacional, sino también de otros resultados adversos.<sup>9</sup>

En 2021, Cetin y colaboradores realizaron un estudio de cohorte retrospectivo con 195 mujeres, en el que encontraron que aquellas pacientes que desarrollaron DMG tenían un valor medio de Hb en el primer trimestre de 5.52%, y mediante

curvas de ROC (Característica operativa del receptor, por sus siglas en inglés) encontraron que un punto de corte de 5.33% tiene una sensibilidad de 71.9% y una especificidad de 82.8% para predecir DMG.<sup>10</sup> Este punto de corte se aproxima al mencionado por Valadan y cols en 2022, quienes reportaron un valor de HbA1c de 5.45% en una población de 700 pacientes, aunque con una menor sensibilidad (54.8%), pero una mayor especificidad (96.8%).<sup>11</sup> Arbib y cols en 2019 reportaron un punto de corte de 5.45% para diabetes, a través del estudio de una población de 142 embarazadas israelitas, aunque también con diferencias en los valores de sensibilidad y especificidad de 83.3% y 69%, respectivamente.<sup>12</sup>

En 2023, Amylidi y cols publicaron un estudio de cohorte prospectivo con 785 embarazadas, en el que no sólo tomaron en cuenta el valor de HbA1c, sino también características maternas para predecir el riesgo de desarrollar DMG, reportando una prevalencia de DMG de 14.7%, lo cual se asoció con valores de HbA1c >4.5%, así como con antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus, antecedente de DMG en embarazos previos y un IMC mayor.<sup>13</sup>

En 2021, Kansu y cols, reportaron una tasa de incidencia de DMG de 11.3% en 608 mujeres turcas, de las cuales el valor de HbA1c durante el primer trimestre fue más alto que en las no diabéticas (5.31% vs 5.01%), así como el valor de glucosa en ayuno, y ambos tenían una relación positiva con el peso al nacer.<sup>14</sup> En una población china de 744 embarazadas, Jianbin y cols en 2021, también reportaron valores semejantes a los de las pacientes turcas, tanto en las que desarrollaron DMG (5.23%), como en las que no (5.06%), siendo notable el incremento en el riesgo a partir de 5.9%.<sup>15</sup> En otro estudio realizado en una población china de 1311 mujeres con alto riesgo de DMG, se encontró que los valores de HbA1c y glucosa en ayuno, 1 y 2 hrs poscarga realizados entre las 6 y 14 SDG fueron significativamente más altos en las pacientes que desarrollaron DMG, siendo el valor más alterado el de glucosa una hora poscarga con 75 grs.<sup>16</sup>

Por su parte, Chaves y cols en 2022, estudiaron 4068 mujeres portuguesas en el primer trimestre de gestación y observaron que una HbA1c mayor de 5.4% y una glucosa en ayuno mayor de 99 mg/dl se asocian con mayor riesgo de desarrollar diabetes posparto o alteraciones del metabolismo de la glucosa (prediabetes).<sup>17</sup>

### Hemoglobina glucosilada en el segundo y tercer trimestre de gestación

En el segundo trimestre, e inicios del tercer trimestre, la mayoría de los artículos publicados se basan en la comparación de la prueba de HbA1c con la CTOG con 75

grs, la cual se considera la prueba diagnóstica estándar de DMG. A continuación, se muestran algunos de estos estudios: En los estudios publicados por Maesa y cols en 2019 (Sevilla) y Rayis y cols en 2020 (Sudán), se tomaron los valores de HbA1c y CTOG de forma simultánea entre las 24 y 28 SDG, el primero reportó datos a favor de utilizar la HbA1c como una prueba de predetección (para evitar CTOG innecesarias) con un valor de corte aceptable de 4.6%, sin embargo, el segundo reportó sensibilidad y especificidad deficiente con valores de HbA1c de 4.15% y 5.85%, por lo que no recomiendan su uso como prueba diagnóstica de DMG.<sup>18,19</sup> El artículo publicado por Arbiol y colaboradores en 2021, realizado en 745 embarazadas, también muestra pruebas a favor de que la HbA1c puede ser utilizada como una herramienta para evitar el uso de CTOG en hasta el 25% de los casos, tomando como punto de corte 4.8%, pero los datos deben ser tomados con cautela, dado su baja sensibilidad y especificidad.<sup>20</sup>

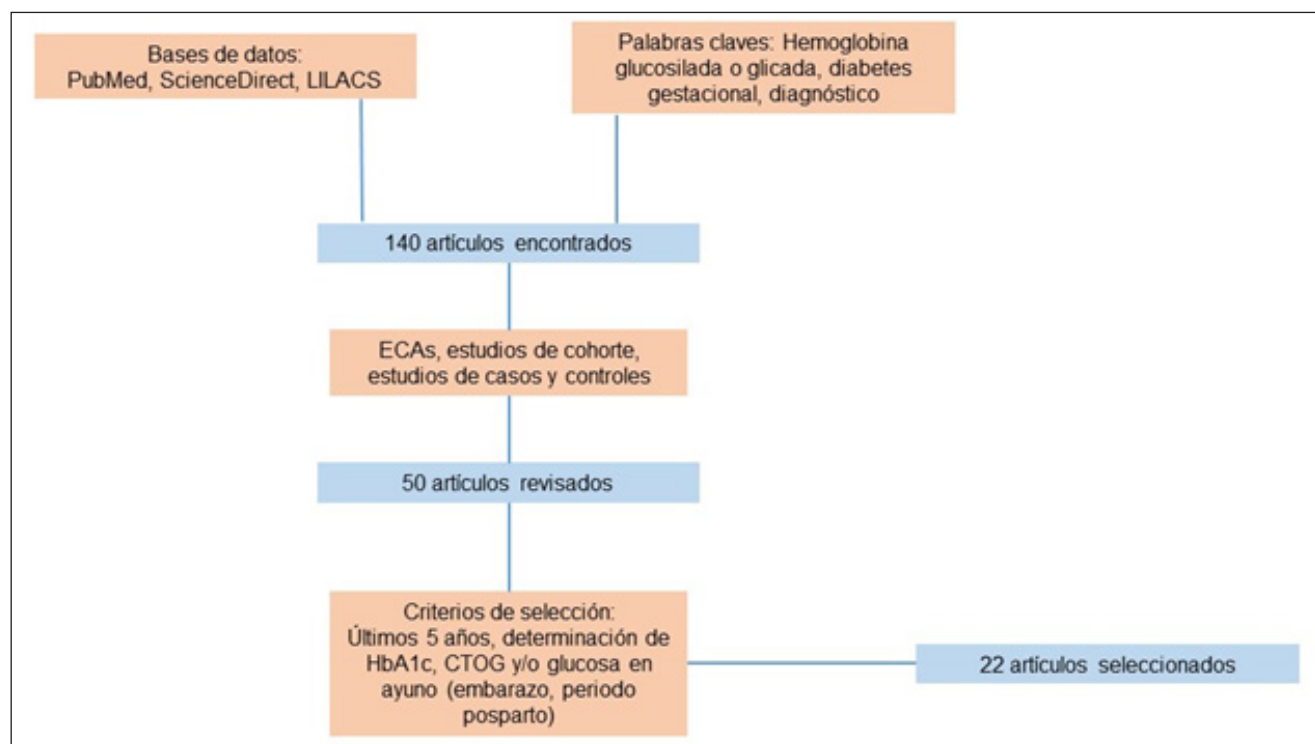
Barbry y cols publicaron en 2022 un estudio realizado en 4383 embarazadas francesas, a las que se les realizó la toma simultánea de HbA1c y CTOG con 75 grs entre las 24 y 28 SDG, y en el que se encontró que una HbA1c mayor o igual a 5.6% se asocia con un mayor riesgo de macrosomía y cesárea.<sup>21</sup> Datos semejantes son los publicados por Muhuza y cols, quienes reportan que un valor de HbA1c mayor o

igual a 5.5% se asocia con mayor riesgo de macrosomía, primera cesárea, estados hipertensivos del embarazo y parto prematuro.<sup>22</sup>

En relación al tercer trimestre, un artículo realizado por Mujica y cols en una población mexicana, reportó que la obesidad materna, la edad y el antecedente del padecimiento fueron asociados significativamente con la DMG, valores de hemoglobina glucosilada  $\geq 5\%$  incrementaron el riesgo de padecer DMG 4 veces y, aunado a un factor de riesgo, la probabilidad se incrementó 7 veces.<sup>23</sup> Otro artículo publicado por García y cols en 2022, encontró que una HbA1c mayor o igual a 5.3% durante el tercer trimestre se asocia con un mayor riesgo de alteraciones del metabolismo de los carbohidratos en el posparto.<sup>24</sup>

Finalmente, un estudio realizado por Claesson y cols en mujeres del Sur de Suecia, demostró que un valor de HbA1c mayor o igual a 5.4%, medido alrededor de las 28 SDG, se asocia con un riesgo más de 5 veces mayor de desarrollar diabetes 5 años después del embarazo, y que un punto de corte de 5.7% tiene adecuada especificidad (97%) y valor predictivo positivo (91%) para predecir diabetes o prediabetes después del embarazo, aunque baja sensibilidad, por lo que principalmente se recomienda para seleccionar pacientes de alto riesgo.<sup>25</sup>

**Figura 1. Búsqueda y selección de artículos.**



Fuente: Elaboración propia.

Tabla 1. Estudios con referencia de .HbA1c en el primer trimestre de embarazo.

Referencia	Hallazgos
Cetin et al., 2021	Estudio de cohorte retrospectivo con una muestra de 195 embarazadas. Se evaluó la eficacia de la HbA1c en 1er trimestre para predicción de DMG. 32 pacientes (16.4%) fueron diagnosticadas con DMG. Se encontró un punto de corte de 5.33% con una sensibilidad de 71.9% y una especificidad de 82.8%
Valadán et al., 2022	Estudio prospectivo con una muestra de 700 embarazadas. Se evaluó el papel de la HbA1c en el 1er trimestre para detección precoz de DMG. 115 (16.4%) participantes fueron diagnosticadas con DMG. Punto de corte de HbA1c con significancia clínica: 5.45%, sensibilidad 54.8%, especificidad 96.8%.
Amylidi-Mohr et al., 2023	Estudio de cohorte prospectivo con 785 embarazadas. Se evaluó valor de condiciones maternas y HbA1c en primer trimestre para predicción de DMG. Prevalencia de DMG de 14.7%. A mayor valor de HbA1c (punto de corte de 4.5%) e IMC, así como AHF de DM y antecedentes personales de DMG, mayor riesgo de DMG.
Arbib et al., 2019.	Estudio de cohorte retrospectivo con una muestra de 142 embarazadas. Se evaluó la función de la HbA1c como biomarcador temprano para DMG. Se encontró que un punto de corte de HbA1c de 5.45% predijo DMG con una sensibilidad de 83.% y una especificidad de 69%.
Chaves et al., 2022.	Estudio retrospectivo con 4068 embarazadas. Se evaluó si los valores de glucosa en ayuno y HbA1c en primer trimestre predicen diabetes o prediabetes en la CTOG realizada en el posparto. Se encontraron puntos de corte con significancia clínica de 5.4% para HbA1c y 99 mg/dl para glucosa en ayuno.
Kansu et al., 2021.	Estudio de cohorte retrospectivo con 670 embarazadas. Se examinó la exactitud de los valores de HbA1c y glucosa en ayuno en el 1er trimestre para predecir DMG. Se encontró una precisión diagnóstica de la HbA1c de 83.55%, con un VPN de 91.49%. Aunado al valor de glucosa en ayuno se mejora la capacidad predictiva.
Jianbin et al., 2021	Estudio de cohorte prospectivo con 744 embarazadas. Se examinó el valor predictivo de los niveles de HbA1c en el 1er trimestre en el diagnóstico de DMG. Se encontró que a niveles más altos de HbA1c, mayor riesgo de DMG; punto de corte significativo de HbA1c 5.9%.
Peng et al., 2023	Estudio de corte prospectivo chino con 1311 embarazadas. Se estudió la predicción de DMG en embarazadas de alto riesgo, mediante la CTOG y la HbA1c realizadas entre las 6 y 14 SDG. Se encontró prevalencia de DM pregestacional en el 5.6% de la población. Los valores alterados de HbA1c y CTOG (3), son predictores significativos de DMG. La glucosa sérica a la hora (CTOG) tiene el valor más significativo.

**Tabla 2. Estudios con referencia de HbA1c en el segundo trimestre de embarazo**

Referencia	Hallazgos
Maesa, et al., 2019	Estudio de casos y controles con una muestra de 607 embarazadas de Sevilla, España. Se examinó el uso de HbA1c entre las 24 y 28 SDG para detección de embarazadas con alto riesgo de DMG que requirieron realización de CTOG. Se encontró un punto de corte superior de HbA1c de 5.5%, con el cual el 6% de la población se consideró de alto riesgo.
Rayis, et al., 2020	Estudio transversal con 348 embarazadas de Sudan. Se evaluó la fiabilidad de la HbA1c entre las 24 y 28 SDG para diagnóstico de DMG. Se encontró una prevalencia de 19.5% de DMG. Con un valor de HbA1c de 5.85% la sensibilidad fue de 13.24% y la especificidad de 91.43%. Se demostró fiabilidad deficiente.
Dubey, et al., 2019	Estudio observacional prospectivo con 260 embarazadas de India. Se evaluó el valor de HbA1c para el tamizaje de DMG y se comparó su eficacia con la de la CTOG. Se encontró prevalencia de DMG de 19.6% por CTOG. Los valores de HbA1c fueron más altos en pacientes con DMG. La HbA1c se correlacionó con los valores de glucosa en ayuno, pero sobretodo con la glucosa a las 2 hrs.
Arbiol, et al., 2021	Estudio prospectivo de casos y controles con 745 embarazadas. Se evaluó la HbA1c como prueba de cribado de DMG y evitar el uso de CTOG. El punto de corte de 6.1% de HbA1c evitó los falsos negativos, pero sólo disminuyó la CTOG en 7.2%. El punto de corte de 7.1% sólo presentó un falso negativo y redujo la realización de CTOG en 15%.
Barbry, et al., 2022	Estudio de cohorte con 4383 embarazadas en Francia. Se evaluó el valor predictivo de la Hb A1c entre las 24 y 28 SDG en pacientes con DMG con resultados adversos perinatales. Se encontró que un valor de HbA1c $\geq 5,6\%$ (38 mmol/mol) identificó a mujeres con mayor riesgo de macrosomía, cesárea y parto prematuro.

**Tabla 3. Estudios con referencia de HbA1c en el tercer trimestre de embarazo y el periodo posparto.**

Referencia	Hallazgos
Coetzee, et al., 2023	Estudio descriptivo transversal con 167 mujeres. Se comparó el rendimiento diagnóstico de la HbA1c con la CTOG realizadas entre las 4 y 12 semanas posparto en pacientes con diagnóstico previo de DMG. De acuerdo con los valores de la CTOG posparto, el 20% tuvo prediabetes y el 11% diabetes. El valor de Hb A1c se correlacionó con los valores de la CTOG en el 85% de los casos.
Apostolakis, et al., 2018	Estudio descriptivo transversal con 1136 mujeres griegas. Se investigó si la HbA1c puede reemplazar la CTOG en el posparto para la detección de prediabetes y diabetes en pacientes con antecedente de DMG. De acuerdo con la HbA1c, se encontró una prevalencia de prediabetes de 4% y diabetes de 1.9%. La sensibilidad fue de 5.3% y la especificidad de 99.2%. La consistencia en la clasificación de DM y prediabetes con los resultados de HbA1c y CTOG fue de 59.7%
Claesson et al., 2018	Estudio prospectivo con 391 mujeres suecas. Se investigó el nivel medio de HbA1c cerca de las 28 SDG como predictor de diabetes posparto. Se encontró que después de 5 años, 73 mujeres fueron diagnosticadas con diabetes (14 antes del primer seguimiento, 25 en el primer seguimiento). Punto de corte de HbA1c de 5.4%, con sensibilidad de 45% y especificidad de 92%.
Mujica A, et al., 2021	Estudio retrospectivo de casos y controles con una muestra de 121. Se analizó el valor de HbA1c en el tercer trimestre, como predictor de DMG. Se encontró que la obesidad materna, la edad y el antecedente del padecimiento fueron asociados significativamente con la DMG. Valores de Hb A1c $\geq 5\%$ incrementaron el riesgo de padecer DMG 4 veces y, aunado a un FR, la probabilidad se incrementó 7 veces.
García, et al., 2022	Estudio observacional retrospectivo con 2688 mujeres. Se evaluaron predictores de desórdenes del metabolismo de la glucosa posparto y DM2 después de DMG. Se encontró que el IMC preembarazo $> 25 \text{ kg/m}^2$ , el diagnóstico de DMG $< 20 \text{ SDG}$ y la HbA1c en el 3er trimestre del embarazo $\geq 5,3\%$ fueron predictores de cualquier trastorno del metabolismo de la glucosa posparto.
Jesrine, et al., 2022.	Estudio prospectivo transversal en 1000 embarazadas de Malasia. Se evaluó la relación entre el valor de HbA1c en el 3er trimestre y los resultados adversos perinatales. Se encontró que la HbA1c es predictiva independiente del parto por cesárea (AOR 1.47) por cada 1% de aumento. El impacto del nivel elevado de HbA1c en feto grande para edad gestacional es AOR 1.43 por cada 1% de aumento.
Muhuza, et al., 2023	Estudio retrospectivo con 2048 embarazadas de China. Se investigó la asociación entre los niveles de HbA1c y los resultados adversos perinatales. Se encontró que la HbA1c se asoció significativamente con macrosomía (aOR 2,63,95% CII,61,4,31), hipertensión inducida por el embarazo ( aOR 2,56), parto prematuro (aOR 1,64) y cesárea primaria.

## DISCUSIÓN

La hemoglobina glucosilada durante el embarazo y en el periodo posterior al parto, presenta igual utilidad para acompañar el diagnóstico de prediabetes y diabetes.

Un estudio publicado por Coetzee y colaboradores en 2023, en el que se incluyeron 167 mujeres diagnosticadas con DMG entre las 24 y 28 SDG, se les realizó nuevamente HbA1c y CTOG con 75 grs entre las 4 y 12 semanas posparto, encontrando que el 31% (52 pacientes) tenía hiperglicemia, siendo 20% en el rango de prediabetes y 11% en el rango de diabetes, diagnosticadas mediante los valores de la CTOG, mientras que con la Hb glucosilada el 85% de las 52 pacientes mencionadas fue detectada con hiperglicemia, así como 15 de 18 pacientes fueron clasificadas correctamente con diabetes mellitus tipo 2, lo que traduce una adecuada correlación. Además, se demostró una alta sensibilidad (83%) y especificidad (97%) para un valor de HbA1c de 6.5%.<sup>26</sup>

El anterior estudio muestra resultados a favor de la utilidad de la HbA1c en el periodo posterior al parto, sin embargo, tiene como factor en contra que la muestra es muy pequeña, a diferencia del artículo publicado por Apostolakis y colaboradores en 2018, en el que incluyeron un total de 1336 mujeres griegas con DMG, y en el que además, las pruebas simultáneas de HbA1c y CTOG con 75 grs fueron tomadas a un intervalo mayor (16 a 28 meses posparto). En esta investigación, la sensibilidad de la Hb glucosilada tanto para diagnóstico de diabetes como prediabetes fue inferior al 30%, presentando una correlación del 59.7% entre los valores de la HbA1c y la CTOG, y encontrando un valor óptimo de 4.6% para diagnóstico de prediabetes y 5.5% para diabetes mediante la realización de una curva Característica Operativa del Receptor (ROC, por sus siglas en inglés). Este estudio concluye que la HbA1c no se recomienda para la detección de alteraciones en el metabolismo de la glucosa en el periodo posparto, y que la CTOG con 75 grs sigue siendo la prueba de referencia para la reclasificación de pacientes que presentaron DMG.<sup>27</sup>

Estos resultados contrastantes demuestran que se necesitan estudios con control estricto de las variables intervinientes, con mayor número de muestra y en los que no exista sesgo en relación a las poblaciones estudiadas, en cuanto a origen étnico, índice de masa corporal y valores de hemoglobina y hematocrito, entre otras características, que influyen en los resultados obtenidos.

## CONCLUSIÓN

La Hb glucosilada es una prueba complementaria para

el diagnóstico y tiene utilidad predictora asociada a otras variables metabólicas en estudio en condiciones de gestación. Hasta el momento la HbA1c sólo es útil como herramienta de apoyo que preceda o sea simultánea a la realización de la CTOG con 75 grs para el diagnóstico de DMG. Sin embargo, como prueba predictora, tanto de DMG como diabetes posparto, parece tener una aplicabilidad relativa, con un valor de corte próximo a 5.4 % en promedio conforme a los estudios revisados.

Se ha demostrado que la HbA1c sólo es útil como herramienta de apoyo que precede o es simultánea a la realización de la CTOG con 75 grs para el diagnóstico de DMG y diabetes posparto. La CTOG es la prueba de referencia a nivel internacional para el diagnóstico de diabetes, sin embargo, otros valores de referencia ágiles y oportunos como la HbA1c pueden ser considerados como signos de alerta para la DMG, prediabetes (como constructo teórico que describe la fase previa al diagnóstico definitivo) y la diabetes posparto. El uso de HbA1c en asociación con indicadores nutricionales y/o metabólicos (IMC, grasa corporal, triglicéridos) puede contribuir a la detección de poblaciones en riesgo, para apremiar la aplicación de medidas que eviten o ralenticen, el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Es necesario realizar estudios que afiancen el desarrollo de un algoritmo (Hb1Ac mas otros indicadores) que incluya variables y puntos de corte adecuados y sensibles para poblaciones en específico.

## REFERENCIAS

1. Wang M, Hng TM. HbA1c: More than just a number. *Aust J Gen Pract.* 2021 Sep 1;50(9):628–32.
2. Álvarez-Martínez M, Álvarez-Martínez I. Glucohemoglobina: por un correcto uso del castellano. *Aten Primaria.* 2023 Aug;55(8):102677.
3. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes 2023, Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes.* 2023 Jan 2;41(1):4–31.
4. Bengtson ÁM, Ramos SZ, Savitz DA, Werner EF. Risk Factors for Progression From Gestational Diabetes to Postpartum Type 2 Diabetes: A Review. *Clin Obstet Gynecol.* 2021 Mar;64(1):234–43.
5. Corrales P, Vidal-Puig A, Medina-Gómez G. Obesity and pregnancy, the perfect metabolic storm. *Eur J Clin Nutr.* 2021 Dec 28;75(12):1723–34.
6. Guo ZH, Tian HL, Zhang XQ, Zhang DH, Wang ZM, Wang K, et al. Effect of anemia and erythrocyte indices on hemoglobin A1c levels among pregnant women. *Clinica Chimica Acta.* 2022 Sep;534:1–5.
7. Çetinkaya Altuntaş S, Evran M, Gürkan E, Sert M, Tetiker T. HbA1c level decreases in iron deficiency anemia. *Wien Klin Wochenschr.* 2021 Feb 6;133(3–4):102–6.

8. Renz PB, Hernandez MK, Camargo JL. Effect of iron supplementation on HbA1c levels in pregnant women with and without anaemia. *Clinica Chimica Acta*. 2018 Mar;478:57–61.
9. Cheung KW, Au TST, Lee CH, Ng VWY, Wong FCK, Chow WS, et al. Hemoglobin A1c in early pregnancy to identify preexisting diabetes mellitus and women at risk of hyperglycemic pregnancy complications. *AJOG Global Reports*. 2024 Feb;4(1):100315.
10. Çetin C, Güngör ND, Yavuz M. First trimester glycosylated hemoglobin for gestational diabetes mellitus screening. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2021 Sep;60(5):899–902.
11. Valadan M, Bahramnezhad Z, Golshahi F, Feizabad E. The role of first-trimester HbA1c in the early detection of gestational diabetes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022 Dec 27;22(1):71.
12. Arbib N, Shmueli A, Salman L, Krispin E, Toledano Y, Hadar E. First trimester glycosylated hemoglobin as a predictor of gestational diabetes mellitus. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2019 May 12;145(2):158–63.
13. Amylidi-Mohr S, Lang C, Mosimann B, Fiedler GM, Stettler C, Surbek D, et al. First-trimester glycosylated hemoglobin (HbA1c) and maternal characteristics in the prediction of gestational diabetes: An observational cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023 Mar 16;102(3):294–300.
14. Kansu-Celik H, Ozgu-Erdinc AS, Kisa B, Eldem S, Hancerliogullari N, Engin-Ustun Y. Maternal serum glycosylated hemoglobin and fasting plasma glucose predicts gestational diabetes at the first trimester in Turkish women with a low-risk pregnancy and its relationship with fetal birth weight; a retrospective cohort study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2021 Jun 18;34(12):1970–7.
15. Sun J, Chai S, Zhao X, Yuan N, Du J, Liu Y, et al. Predictive Value of First-Trimester Glycosylated Hemoglobin Levels in Gestational Diabetes Mellitus: A Chinese Population Cohort Study. *J Diabetes Res*. 2021 Apr 9;2021:1–6.
16. Peng X, Liu M, Gang J, Wang Y, Ma X. Use of oral glucose tolerance testing and HbA1c at 6–14 gestational weeks to predict gestational diabetes mellitus in high-risk women. *Arch Gynecol Obstet*. 2022 Jun 7;307(5):1451–7.
17. Chaves C, Cunha FM, Martinho M, Garrido S, Silva-Vieira M, Estevinho C, et al. First trimester fasting glucose and glycated haemoglobin cut-offs associated with abnormal glucose homeostasis in the post-partum reclassification in women with hyperglycaemia in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2022 Feb 9;305(2):475–82.
18. Maesa JM, Fernandez-Riejos P, Gonzalez-Rodriguez C, Sanchez-Margalet V. Screening for Gestational Diabetes Mellitus by Measuring Glycated Hemoglobin Can Reduce the Use of the Glucose Challenge Test. *Ann Lab Med*. 2019 Nov 1;39(6):524–9.
19. Rayis DA, Ahmed ABA, Sharif ME, ElSouli A, Adam I. Reliability of glycosylated hemoglobin in the diagnosis of gestational diabetes mellitus. *J Clin Lab Anal*. 2020 Oct 2;34(10).
20. Arbiol-Roca A, Pérez-Hernández EA, Aisa-Abdellaoui N, Valls-Guallar T, Gálvez-Carmona F, Mariano-Serrano E, et al. The utility HbA1c test as a screening biomarker for detecting gestational diabetes mellitus. *Clin Biochem*. 2021 Apr;90:58–61.
21. Barbry F, Lemaitre M, Ternynck C, Wallet H, Cazaubiel M, Labreuche J, et al. HbA1c at the time of testing for gestational diabetes identifies women at risk for pregnancy complications. *Diabetes Metab*. 2022 May;48(3):101313.
22. Muhuza MPU, Zhang L, Wu Q, Qi L, Chen D, Liang Z. The association between maternal HbA1c and adverse outcomes in gestational diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 16;14.
23. Cepeda Nieto AC, García De la Torre JI, Salinas Santander MA, Guerrero Villarreal G, Solis Luna SM. Hemoglobina glucosilada en el diagnóstico de diabetes gestacional en mujeres mexicanas durante el tercer trimestre. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. 2021 Oct;55(4):439–43.
24. García-Moreno RM, Benítez-Valderrama P, Barquiel B, Hillman N, Herranz L, Pérez-de-Villar NG. Predictors of postpartum glucose metabolism disorders in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2022 Oct;16(10):102629.
25. Claesson R, Ignell C, Shaat N, Berntorp K. HbA1c as a predictor of diabetes after gestational diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes*. 2017 Feb;11(1):46–51.
26. Coetzee A, Hall DR, van de Vyver M, Conradie M. Early postpartum HbA1c after hyperglycemia first detected in pregnancy—Imperfect but not without value. *PLoS One*. 2023 Jun 8;18(6):e0282446.
27. Apostolakis M, Paschou SA, Zapanti E, Sarantopoulou V, Vasileiou V, Anastasiou E. HbA1c presents low sensitivity as a post-pregnancy screening test for both diabetes and prediabetes in Greek women with history of gestational diabetes mellitus. *Hormones*. 2018 Jun 11;17(2):255–9.