

RESUMEN

Objetivo: establecer si el método de determinación de los niveles de albúmina glucosilada en suero pudiese constituir el procedimiento ideal para evaluar el control de glicemia y metabólico en pacientes diabéticas gestantes a mediano plazo.

Método: se determinó el nivel de hemoglobina glucosilada y albúmina glucosilada a 36 pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1, tipo 2 o Diabetes Gestacional, desde el inicio del control prenatal hasta el término del embarazo. La población estudiada fué clasificada en dos grupos: pacientes diabéticas a las cuales se le realizó niveles séricos de hemoglobina glucosilada (grupo A: 18 pacientes) y el otro a las cuales se le realizó niveles séricos de hemoglobina glucosilada y albúmina glucosilada o fructosamina (grupo B: 18 pacientes).

Resultados: tanto el grupo A como grupo B iniciaron mediciones equitativamente siendo 18 pacientes en cada grupo con un promedio de hemoglobina glucosilada para el grupo A de 6,933 y para el grupo B de 6,294 (Inicio: $p = 0,424$); para el momento de la segunda medición sérica el grupo A tuvo promedio de hemoglobina glicosilada de 7,156, y las del grupo B un promedio de hemoglobina glicosilada de 6,833.

Conclusiones: la hemoglobina glucosilada se evidenció más baja en aquellas pacientes en las cuales se determinó tanto medición de albúmina glicosilada como de hemoglobina glicosilada permitiendo establecer cambios tempranos en el tratamiento de este grupo de pacientes.

Palabras clave: Albumina glucosilada, Fructosamina, Hemoglobina glucosilada, Gestantes diabéticas, Embarazo, Diábetes.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus constituye una de las condiciones metabólicas con mayor prevalencia en el mundo y causa importante de morbilidad y de mortalidad, por lo cual, es fundamental investigar métodos más sensibles que permitan no solamente su diagnóstico, sino también su pronóstico y tratamiento, con el fin de prevenir el surgimiento de secuelas y complicaciones tanto para la madre como para el feto tales como las angiopatías, nefropatías, retinopatías, complicaciones cardiovasculares y macrosomía, polihidramnios, secuelas neonatales respectivamente.

Planteamiento y delimitación del problema

¿ La medición de la albúmina glucosilada sérica o fructosaminas constituye un mejor índice de control metabólico a corto y mediano plazo con respecto a la hemoglobina glucosilada en pacientes gestantes diabéticas que acudieron a la consulta prenatal, consulta de alto riesgo médico, sala de partos y/o Unidad de perinatología del Hospital Universitario de Caracas (HUC)?

Importancia y justificación

Es conocido que la condición de diabetes en el embarazo está asociada a complicaciones maternas como hipoglicemia, hiperglucemia, cetoacidosis, presencia de retinopatía, nefropatía, cardiopatía, alteraciones tiroideas y trastornos hipertensivos, así como complicaciones fetales y neonatales describiéndose en población mexicana prematurez en un 8 %, macrosomía 25 %,

malformaciones congénitas 6%, mortalidad perinatal 7 % y polihidramnios 10 %, por lo que el pronóstico perinatal sigue siendo un reto ⁽¹⁾.

En estudios que se han realizado a nivel nacional se han descrito complicaciones diversas incluyendo las fetales como aborto espontáneo (11 %), malformaciones congénitas (2%), macrosomía fetal (25,2 %), polihidramnios (4,5 %), síndrome de distres respiratorio (0,5 %) así como complicaciones maternas tales como hipertensión arterial en un 23 %, parto prematuro 3,1 %. Cerca del 25 % de los nacidos de madres diabéticas poseen, además, complicaciones metabólicas al nacer como: hipoglicemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia, policitemia ⁽²⁾ ; es por ello que se ha dado tanta importancia al adecuado control metabólico de las pacientes diabéticas pregestacionales y gestacionales, no sólo por lo antes descrito sino también por el impacto más allá del período neonatal, ya que los hijos de madres diabéticas son susceptibles de presentar en un futuro y a lo largo de su vida obesidad y alteraciones en el metabolismo de los glúcidos en la infancia y adolescencia temprana, lo que justifica la realización de múltiples investigaciones que pretendan mejorar la calidad del control de la paciente gestante diabética.

Antecedentes

La diabetes mellitus se conoce como enfermedad desde 2000 años antes de Cristo. Antes del descubrimiento de la insulina, el diagnóstico de diabetes era una sentencia de muerte a corto plazo. Esto debido, a que la mayoría de los pacientes que desarrollaban diabetes era de tipo 1, ya que muy pocas personas llegaban a tener edad como para desarrollar diabetes tipo 2 ⁽³⁾.

Desde el advenimiento de la insulino terapia, en 1922, ha ocurrido una mejoría notoria en la evolución de la enfermedad tanto en los pacientes afectados, así como en el pronóstico perinatal de los hijos de madres diabéticas.

Con la idea de encontrar marcadores del control glicémico a más largo plazo, se desarrollaron en la década de los 70 numerosas técnicas para evaluar la hemoglobina glucosilada, proteína modificada covalentemente por la formación de un compuesto (base *Schiff*) con la glucosa. Cada vez que la glicemia se eleva, parte de la glucosa se combina con los grupos NH₂ que están presentes en toda proteína. Se produce rápidamente un compuesto de proteína y glucosa llamado “producto Amadori”. Aunque éste es reversible y puede “des-glucosilarse”, en este proceso se produce un ketaldehído altamente oxidante (3-deoxiglucosona), el cual al combinarse repetidas veces con productos Amadori sobrantes, lleva a la génesis irreversible de los que han llamado “productos de glucosilación avanzada”.⁽³⁾

La bioquímica de la reacción de la glucación se esquematiza en la figura del anexo 1

La reacción de glucación fue descubierta por el químico francés L. Maillard en el año 1912. La glucación implica una reacción en la cual los azúcares reaccionan con las proteínas para formar los productos de glucación precoz, también llamados de Amadori o fructosamina. Este proceso fue primero demostrado para la hemoglobina⁽⁴⁾.

Baker y cols. encontraron que la albúmina glucosilada es un marcador más sensible que la determinación de HbA1c, glucosa en orina (24h) o glucosa en ayunas, en la detección del deterioro del control glucémico ⁽⁵⁾.

Hod M y Cols. sugieren medir los niveles de albúmina glucosilada para evaluar el control de glicemia en pacientes diabéticas gestantes. Este debe ser especialmente útil para lograr una evaluación objetiva de control a mediano plazo de pacientes que son incapaces de realizar el monitoreo de la glucosa en casa, aquellos que lo hacen sin exactitud o quienes tienen trastornos de la vida media de los eritrocitos, en los cuáles la evaluación de la HbA1c no es válida ⁽⁶⁾.

Marco teórico

Actualmente, la diabetes constituye una epidemia global que afecta a más de 2% de la población mundial y complica de 1 a 14% de los embarazos ⁽³⁾. En Latinoamérica afecta de 4,3% a 13,8% de la población. El 80% de la diabetes en mujeres asociada al embarazo es diabetes gestacional⁽⁷⁾, afectando el 1-5 % de la totalidad de los embarazos⁽¹⁾. Particularmente, en la consulta de Alto Riesgo Médico llevada en el Hospital Universitario de Caracas en la Cátedra de Obstetricia, la diabetes constituyó en el año 2005 el 8,1% de la consulta, y en 2006 el 6% de ella, siendo la séptima causa de consulta ⁽⁸⁾.

El control inadecuado de la diabetes mellitus, que inicialmente se traduce en un estado de hiperglucemia, produce un aumento de la actividad de la enzima aldosa reductasa, aumento del diacilglicerol y de la actividad de la enzima beta 2-protein kinasa- C y aceleración de la

glicosilación no enzimática de las proteínas, que en forma mantenida condicionan la aparición de la retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética en la madre. Estudios in vitro han demostrado que la hiperglucemia es teratógena durante la organogénesis, especialmente entre la tercera y sexta semanas postconcepción, lo cual explica la mayor frecuencia de fetos malformados en las madres diabéticas, cuya frecuencia alcanza de 6 a 10 % ⁽⁹⁾. Se ha determinado que a mayor concentración de hemoglobina glucosilada mayor es el riesgo de tener un hijo gravemente afectado. Otras complicaciones de la hiperglucemia mantenida en pacientes diabéticas mal controladas es la obtención de un recién nacido macrosómico, la hipoglucemia neonatal, policitemia, hiperbilirrubinemia, trastornos del metabolismo mineral y complicaciones graves tales como síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido ⁽⁶⁾.

Uno de los aspectos a los que se le presta gran atención en la actualidad, referente al tratamiento de la diabetes mellitus, es el control y prevención de las complicaciones tanto maternas como fetales que, a largo plazo, se desarrollan con esta enfermedad. Para ello es fundamental tener en cuenta el mantenimiento del nivel de glucosa lo más cercano posible a la normalidad ⁽¹⁰⁾.

La determinación de los niveles de glicemia sérica y cuerpos cetónicos suministran una información de gran utilidad para el manejo y control de la diabetes. Sin embargo, no constituyen un valor representativo a lo largo del tiempo. Medir diariamente la glucosa es, con frecuencia, una vía práctica para establecer el control diabético ⁽¹¹⁾.

La determinación de las proteínas glucosiladas, particularmente de la hemoglobina y de las proteínas séricas, han añadido una nueva dimensión a la evaluación de la glucemia. Mediante una medida muy sencilla estos tests permiten cuantificar los valores de glucemia media durante

semanas e incluso meses, complementando de esta manera los exámenes que el paciente se realiza de manera rutinaria ⁽¹¹⁾.

Algunas de estas técnicas han sido introducidas en las mediciones clínicas de rutina y han suministrado una indicación retrospectiva de los niveles de glucosa en sangre durante los dos a tres meses anteriores a la toma. La concentración de HbA1c en una muestra sanguínea facilita la historia glucémica de los 120 días previos ⁽¹²⁾.

Cuando se descubrió que otras proteínas séricas sufrían glucosilación de igual manera que la hemoglobina como se mencionó anteriormente, se fomentó el interés por investigar su significado clínico. La albúmina glucosilada se ha propuesto como un índice de control glucémico durante un período de 2-3 semanas. Como la vida media de la albúmina sérica es mucho más corta (entre 14 a 20 días) que la de la hemoglobina, el grado de glucosilación de la albúmina nos facilita un índice de glicemia a lo largo de un período más corto que el conseguido a través de la HbA1c ⁽¹³⁾. La medida de las proteínas séricas glucosiladas facilita un índice del estado glucémico en las 2 semanas precedentes, mientras que la medida de la HbA1c facilita un índice de la glicemia en los 2 – 3 meses previos. Por esta razón las medidas de las proteínas séricas glucosiladas o fructosaminas han sido empleadas para documentar cambios producidos a más corto plazo. Los niveles normales de la albúmina glucosilada oscilan entre 0,84 y 1,54 mmol/L ⁽¹⁴⁾.

Entre estas últimas, la de mayor interés para su utilización en los laboratorios de química clínica por su bajo costo sencillez y factibilidad de automatización es la de la reacción alcalina por las fructosaminas del suero del azul de nitrotetrazolio (NBT) (Nitrobluc tetrazolina).

A pesar de los grandes progresos alcanzados, la diabetes durante el embarazo se asocia con un riesgo importante y significativo tanto para la madre como para el feto sobretodo si el control glucémico no es óptimo. La principal ventaja de la realización de albúmina glucosilada comparada con la hemoglobina glucosilada es su relativo bajo costo, la rapidez con la que indica cambios en el equilibrio diabético y el hecho de ser accesible para cualquier laboratorio clínico.

Hipótesis

“La medición de la albúmina glucosilada sérica o fructosaminas constituye un valor cuantitativo representativo para determinar el control metabólico a corto y mediano plazo en pacientes gestantes diabéticas constituyendo un mejor índice de control metabólico con respecto a la hemoglobina glucosilada.”

La utilización de este método disminuiría los costos para la paciente en relación a la realización de hemoglobina glucosilada y como complemento en la realización diaria de glucemia capilar para un óptimo control metabólico.

Objetivo General

Caracterizar los niveles de hemoglobina glucosilada y albúmina glucosilada para el control metabólico en pacientes diabéticas gestantes.

Objetivos Específicos

1. Establecer la prueba de fructosaminas como parámetro para la toma de decisión temprana, de inicio o de modificación del tratamiento en pacientes diabéticas durante el embarazo.
2. Establecer si el método de la determinación de albúmina glucosilada en suero pudiese constituir el procedimiento ideal para el control a mediano plazo.

Aspectos éticos

El estudio fué realizado con previa aprobación del Comité de Bioética del Hospital Universitario de Caracas y no implicó durante el desarrollo del mismo ningún tipo de riesgo para la madre o para el feto.

MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, observacional.

Población y muestra.

El estudio se llevó a cabo en una población de pacientes con diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 1, tipo 2 y Diabetes gestacional. La muestra fué de 36 pacientes y correspondió a un muestreo intencional.

Criterios de inclusión

Durante el desarrollo de la investigación se tomaron como criterios de inclusión aquellas pacientes con diagnóstico de diabetes y edades comprendidas entre 15 y 40 años, primíparas o múltiparas, con gestaciones simples o múltiples, desde el inicio del control prenatal hasta su evolución al término de la gestación, calculadas por fecha de última regla o por biometría fetal, que acudieron a la consulta prenatal, consulta de alto riesgo médico, sala de partos y/o Unidad de perinatología del Hospital Universitario de Caracas (HUC) entre julio 2008 y 2010.

Criterios de exclusión

Se excluyeron a aquellas pacientes que tenían otras patologías asociadas.

El tratamiento de las pacientes que constituyeron cada uno de los grupos se determinó según el control diario de glucemias (dieta, insulina o hipoglucemiantes orales).

Las pacientes fueron entrevistadas por residentes del servicio de obstetricia del HUC quienes recogieron en un formato (hoja de protocolo. anexo 2) los datos clínicos y de identificación de la paciente.

El número total de la muestra (36 pacientes), fueron distribuidas en forma aleatoria en dos grupos; el primero o grupo A (control) (18) incluyó pacientes diabéticas a las cuales se le realizó niveles séricos de hemoglobina glucosilada y el grupo B (experimental) (18) incluyó pacientes diabéticas a las cuales se le realizó niveles séricos de hemoglobina glucosilada y albúmina glucosilada (fructosamina).

Procedimiento

El material utilizado para la determinación de albúmina glucosilada consistió en reactivos, de Laboratorios Roche ®, que contienen azul de nitrotetrazolio, el calibrador y el control los cuales se usan en equipos de química sanguínea, preferiblemente equipos HITACHI ® los cuales están disponibles en la mayoría de los grandes laboratorios. La determinación de hemoglobina glucosilada se hizo por los métodos tradicionales en el mismo laboratorio donde se realizó la albúmina glucosilada (Policlínica Metropolitana).

Kit de fructosamina

El kit contiene un frasco 1 de reactivo NBT, 6 x 14 ml y otro 1a tampón, 6 x 6 ml. Este permite relizar un test in vitro para la determinación cuantitativa de la proteína glucada (fructosamina) en suero y plasma humanos con analizadores automáticos de química clínica.

La fructosamina es un indicador temporal de la glicemia y sirve para evaluar el estado glucémico de los pacientes diabéticos.

Esta prueba se basa en el método de azul de nitrotetrazolio y permite determinar de forma sencilla, precisa y automatizada la glucación no enzimática de las proteínas séricas. Dado que el recambio metabólico de las proteínas séricas es más corto (vida media de la albúmina es de 19 días) que el de la hemoglobina (120 días), la determinación de fructosamina permite controlar el nivel de glucosa durante un lapso menor de tiempo (1-3 semanas) que al medir la glucohemoglobina (6-8 semanas). Si los valores de fructosamina sufren alteraciones, el médico puede deducir más rápidamente un empeoramiento del estado del metabolismo por su correlación con los valores de HbA1c. Por otra parte, el nivel de fructosamina disminuye más rápidamente que el de HbA1 si mejora el control de la terapia del diabético.

Principio del test: (test color)

Muestra y adición de R1 (reactivo NBT/tampón): la prueba colorimétrica se basa en la capacidad de las cetoaminas de reducir el azul de nitrotetrazoilo (NBT) a formazanos en una solución alcalina. La concentración de fructosamina es directamente proporcional a la velocidad de formación del formazano. La uricasa se utiliza para neutralizar la interferencia del ácido úrico, mientras que un detergente elimina los efectos de la matriz. La velocidad de reacción se mide fotométricamente a 546 nm.

Concentraciones de la solución lista para el uso:

R1 Reactivo NBT/tampón (frascos 1 y 1a). Azul de nitrotetrazoilo: 0,57 mmol/l; colato sódico: 4,9 mmol/l; cloruro potásico: 49 mmol/l; tampón de fosfato potásico: 49 mmol/l, tampón de carbonato potásico: 250 mmol/l, pH 10,3; uricasa \geq 2,8 kU/l (Arthrobacter species); detergente: 2,1%.

Preparación de los reactivos:

R1: introducir el contenido de un frasco 1a a un frasco 1 utilizando uno de los embudos adjuntos y mezclar volteando suavemente.

Conservación y estabilidad:

Sin abrir a 2 – 8 °C, hasta la fecha de caducidad indicada. Proteger de la luz después de abrir.

R1: abierto, en el compartimiento de refrigeración del analizador: 28 días

Obtención y preparación de las muestras:

Suero, recogido en tubos estándar de muestra.

Plasma con heparina

Estabilidad: 3 días a 20-25°C, 2 semanas a 4-8°C, 2 meses a -20°C.

No congelar varias veces.

Mezclar bien las muestras después de descongelarlas. Las muestras que contienen precipitado deben centrifugarse antes de efectuar el test.

Calibración

Estandarización: el método de la fructosamina ha sido calibrado frente a la glucosa marcada con ¹⁴C y a la poli-L-lisina glucada.

Intervalo de calibraciones:

Se recomienda efectuar una calibración a dos puntos:

- Cada 7 días, si los frascos de reactivos permanecen más de 7 días en el analizador.
- Al cambiar los frascos de reactivos, si los anteriores estuvieron más de 7 días en el analizador
- Al cambiar el lote de reactivos.
- Si es necesario para el control de calidad.

Cálculo

Los analizadores Roche/Hitachi ® calculan automáticamente la concentración de fructosamina de cada muestra.

Intervalo de referencia

Las concentraciones de fructosamina se determinaron con las muestras de 555 voluntarios sanos de entre 20 y 60 años de edad. En este estudio se obtuvo un intervalo de referencia para adultos no diabéticos de 205 a 285 $\mu\text{mol/l}$. En un colectivo de pacientes con una diabetes mal controlada

se hallaron valores de fructosamina promedio de 396 $\mu\text{mol/l}$ (intervalo de 228-563 $\mu\text{mol/l}$). Una concentración de fructosamina ubicada por encima del intervalo de referencia fijado indica la presencia de una hiperglucemia por lo menos en las últimas 1-3 semanas o más.

Kit de HbA1C II

Este kit contiene un frasco 1 de tampón/anticuerpos, 4 x 17 ml, un frasco 2 tampón/polihapteno, 4 x 4 ml, un frasco 3a-d calibradores con 4 frascos con liofilizado para 4 x 2 ml, y un frasco 4 tampón 4 x 17 ml. Este permite realizar un test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa de hemoglobina A1c en sangre completa con analizadores automáticos de química clínica para control a largo plazo de la glucemia.

Rhabar y cols. Estuvieron entre los primeros que informaron sobre un componente específico de hemoglobina en los diabéticos. Este componente, más tarde denominado HbA1c (glucohemoglobina), se forma en la glucación no enzimática del grupo amínico libre del aminoácido N-terminal valina de la cadena β de la hemoglobina. El adiciónamiento de la glucosa se mantiene durante la vida de los eritrocitos. Depende tanto de extensión y duración del aumento de la glucemia así como de la vida de los eritrocitos. El nivel de HbA1c refleja la concentración media de glucosa de las 6 a 8 semanas pasadas aproximadamente.

En el método presente se emplea TTAB (bromuro de tetradeciltrimetilamonio) como detergente en el hemolizante para eliminar trastornos leucocitarios (TTAB no lisa leucocitos). El pretratamiento de las muestras para eliminar la HbA1c lábil no es necesario.

Todas las variantes de hemoglobinas glicadas en el término N de la cadena β cuya región reconocida por el anticuerpo es idéntica a la HbA1c, se determina con este test. Al contrario del método cromatográfico es posible controlar con este test la situación metabólica de pacientes padeciendo diabetes con hemoglobinopatías y uremia.

Principio del test: (test color)

Este test se basa en el ensayo de inhibición inmunturbidimétrico (TINIA) para sangre completa bemozizada.

*Muestra y adición de R1 (tampón/anticuerpos): la glucohemoglobina (HbA1c) de la muestra forma con el anticuerpo anti-HbA1c un complejo antígeno-anticuerpo soluble. Ya que en la molécula HbA1c existe solamente un sitio de fijación específico para el anticuerpo anti-HbA1c, no se forman estructuras más complejas.

*Adición de R2 (tampón/polihaptenos) e inicio de la reacción: los polihaptenos forman con los anticuerpos anti-HbA1c excesivos un complejo anticuerpos-polihapteno insoluble que se mide turbidimétricamente.

*Hemoglobina: la concentración de hemoglobina se determina en un segundo canal. La hemoglobina liberada de la muestra bemozizada es transformada a un derivado con un espectro característico y medido bicromáticamente.

Concentraciones de la solución lista para el uso:

R1 Tampón/anticuerpos. Tampón mes (2-Morfolinoetano ácido sulfónico): 0,025 mol/l; tampón Tris (Tris(hidroximetil)-aminometano: 0,015 mol/l, pH 6,2; anticuerpos anti-HbA1c (suero ovino) \geq 0,5 mg/ml; estabilizadores.

R2 Tampón/polihapteno. Tampón mes: 0,025 mol/l; tampón Tris (Tris(hidroximetil)-aminometano: 0,015 mol/l, pH 6,2; HbA1c-polihapteno $\geq 8\mu\text{g/ml}$; estabilizadores.

3a-d Calibradores. Bemolizado de sangre humana y sangre ovina; TTAB: 9 g/l; estabilizador.

Hemoglobina

R1 Tampón. Tampón fosfato: 0,02 mol/l, pH 7,4; estabilizadores.

Preparación de los reactivos:

R1: el contenido está listo para el uso.

R2: el contenido está listo para el uso.

Hemoglobina

R1: el contenido está listo para el uso.

Calibradores 3a-d: abrir los frascos cuidadosamente sin pérdida de liofilizado, pipetear exactamente 2,0 ml de agua destilada o desionizada y disolver el contenido en el plazo de 30 minutos evitando la formación de espuma.

Conservación y estabilidad:

Sin abrir a 2 – 8 °C: hasta la fecha de caducidad indicada.

HbA1c.

R1: abierto en el compartimiento de refrigeración del analizador 28 días.

R2: abierto en el compartimiento de refrigeración del analizador 28 días.

Hemoglobina

R1: abierto en el compartimiento de refrigeración del analizador 28 días.

Calibradores: 8 horas a 15-25 °C; 2 días a 2-8 °C; 3 meses a -20 °C.

Los calibradores deben congelarse inmediatamente después de la reconstitución. Congelarlos eventualmente en porciones.

Obtención y preparación de las muestras:

Sangre capilar, sangre EDTA o heparinizada

Estabilidad: 3 días a 15-25 °C; 7 días a 2-8 °C; 6 meses a -20 °C (congelar una sola vez).

Preparación de las muestras

Sangre capilar: extraer la sangre con un capilar de un solo uso y poner el capilar relleno en un tubo de ensayo con la cantidad céntupla de hemolizante. Cerrar el tubo y quitar la sangre del capilar agitando fuertemente. A continuación, mezclar mediante un mezclador vibratorio o agitando ligeramente. Cuando haya desaparecido la espuma y después del cambio del color de rojo a verde marrón (aproximadamente 1-2 minutos), puede emplearse el bemozido.

Estabilidad del hemolizado: 24 horas a 2-8 °C; 6 meses a -20 °C.

Sangre EDTA o heparinizada: antes de pipetear, voltear la muestra varias veces o homogeneizar en un mezclador vibratorio, evitando la formación de espuma, para alcanzar una

distribución homogénea de los eritrocitos. Mezclar en el mezclador vibratorio o agitando ligeramente. Evitar la formación de espuma y después del cambio del color de rojo a verde marrón (aproximadamente 1-2 minutos), puede emplearse el hemolizado.

Estabilidad del hemolizado: 4 horas a 15-25°C, 24 horas a 2-8°C, 6 meses a -20°C.

Calibración

Estandarización: calibración frente a un material de referencia interno de HbA1c.

Intervalo de calibraciones:

Se recomienda efectuar una calibración completa:

- Al cambiar el lote de reactivo.
- Al cambiar las cubetas.
- Si es necesario para el control de calidad.

Cálculo

Los analizadores Roche/Hitachi calculan automáticamente la concentración de HbA1c de cada muestra.

Intervalo de referencia

Personas con metabolismo sano: 4,8 a 6,0 % de HbA1c.

Se recomienda efectuar la determinación de hemoglobina A1c en el intervalo de 4 a 6 semanas en la terapia de diabetes mellitus.

Se tomó una muestra de sangre trimestral para las pacientes del grupo A y mensual para las del grupo B, siempre registrando las complicaciones maternas y/o fetales que se presentaron durante la evolución de la gestación.

El estudio fué realizado posterior a la aprobación por parte del comité de Bioética del HUC y previo consentimiento informado obtenido de las pacientes quienes estuvieron de acuerdo en participar en el mismo (anexo 4).

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se analizaron diferentes variables determinándose que la edad gestacional al inicio del estudio fué menor en el grupo A que en el grupo B ($p = 0,008$). La media de la edad, IMC y Edad gestacional fueron de 30,78, 28,06 y 25,39 respectivamente para el grupo A y de 31,83, 28 y 31,28 respectivamente para el grupo B. Del total de pacientes evaluadas 5 fueron primíparas y 31 fueron multíparas.

En cuanto al tipo de Diabetes 8 fueron gestantes diabéticas tipo 1, 5 fueron tipo 2 y 23 fueron catalogadas durante su evolución y control prenatal como diabetes gestacionales.

Respecto al tratamiento recibido del total de 36 pacientes estudiadas, 26 fueron controladas con la indicación de dieta (12 del grupo A y 14 del grupo B), 2 recibieron hipoglicemiantes orales (1 del grupo A y 1 del grupo B) y 8 tuvieron tratamiento con esquema de insulina (5 del grupo A y 3 del grupo B).

En cuanto al parámetro comparado entre ambos grupos de la medición sérica se obtuvieron los siguientes resultados: tanto el grupo A como grupo B iniciaron mediciones equitativamente siendo 18 pacientes en cada grupo con un promedio de hemoglobina glicosilada para el grupo A de 6,933 y para el grupo B de 6,294 (Inicio: $p = 0,424$); para el momento de la segunda medición sérica 9 pacientes correspondieron al grupo A con un promedio de hemoglobina glicosilada de 7,156, y 3 pacientes correspondieron al grupo B con un promedio de hemoglobina glicosilada de 6,833 (Momento 2: $p = 0,727$). En el grupo A: Inicio vs momento 2: $p = 0,594$. En el grupo B: Inicio vs momento 2: $p = 1,000$.

Al momento de culminación del estudio, 34 pacientes habían completado su embarazo en el centro de estudio; de la vía de resolución obstétrica fueron vía baja (parto vaginal) 25 pacientes de las cuales 12 correspondieron al grupo A y 13 correspondieron al grupo B y vía alta (cesárea segmentárea) 9 pacientes (5 del grupo A y 4 del grupo B) ($\chi^2 = 0,151$, $p = 0,697$). De las complicaciones solamente 2 fueron evidenciadas en el grupo A y el resto sin complicaciones ($\chi^2 = 0,531$, $p = 0,466$).

En cuanto a la medición del parámetro albúmina glucosilada, en grupo B se puede evidenciar que el promedio de la misma disminuyó 1,9 micromol/litro en la primera medición con respecto a la segunda toma, luego disminuyó 15,1 micromol/litro entre la segunda y la tercera toma y finalmente disminuyó nuevamente 15,1 micromol/litro entre la tercera y la cuarta toma. Aunado a esto el número de casos de albumina glucosiladas alteradas disminuyeron en 5,5% entre la primera y segunda toma, 5,6% entre la segunda y tercera toma y en la cuarta toma no hubo ni un solo valor de albumina glicosilada alterado. Es importante recalcar que la comparación entre la tercera y cuarta toma no es significativa ya que solo 2 pacientes alcanzaron realizarse la toma de la muestra del cuarto control.

DISCUSIÓN

En el grupo de gestantes diabéticas estudiadas la edad gestacional al comenzar el estudio fue significativa ya que el grupo A tenía menos edad gestacional que el grupo B. El hecho de ser primíparas o multíparas no determinó ningún cambio en general respecto a tratamiento, complicaciones o vía de resolución final. Las complicaciones descritas no correspondieron a causas de enfermedad de base sino a causas obstétricas.

Para el estudio de las variables HbA1c y albumina glicosilada se consideraron la primera y segunda medición, ya que solamente 2 pacientes lograron realizarse una tercera medición durante el desarrollo del estudio.

Al analizar los resultados de las variables HbA1c y albúmina glicosilada en función de los dos grupos de pacientes estudiados, resulta interesante señalar que las pacientes a las cuales se determinó sólo hemoglobina glicosilada (grupo A) tenían media de Hb1Ac de 6,93 al inicio del estudio y a las cuales se determinó hemoglobina glicosilada + albúmina glicosilada (grupo B) tenían promedio de Hb1Ac 6,29; al momento de la segunda medición, aquellas pacientes que conformaban el grupo A la media de la hemoglobina glicosilada fue 7,16 y en el grupo B fue 6,83. A pesar de evidenciarse una mejoría clara de los valores de hemoglobina glicosilada, determinados por modificación temprana de tratamiento, al comparar las medias de la hemoglobina glicosilada en el momento de la segunda medición sérica, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,727$). Una explicación posible es el número pequeño de la muestra y la limitación de precisar un tiempo equitativo o similar en el control de la toma de muestra sérica de las diferentes pacientes que acuden en edades gestacionales tardías. Sin embargo es importante mencionar que el promedio de los valores de albumina glucosilada, así

como el porcentaje de albuminas glucosiladas alteradas, disminuyeron en los sucesivos controles lo cual se podría atribuir al inicio o ajuste de dieta o tratamiento.

Las pacientes que son catalogadas con diagnóstico de diabetes gestacional son aquellas que son sometidas a una prueba de despistaje de diabetes y que se realiza de rutina en todas las gestantes durante el periodo comprendido entre las 24 y 28 semanas de gestación ⁽¹⁵⁾; tomando en cuenta el tiempo de emisión de resultados y el tiempo posterior en el cual la paciente acude con los mismos a la consulta, en la mayoría de los casos éste diagnóstico particularmente se logra establecer en un momento mucho más tardío en el embarazo en algunos casos después de la semana 30, lo cual difiere en los casos de aquellas pacientes diabéticas tipo 1 que ya previamente tienen conocimiento de su enfermedad y desde muy temprano se establecen cambios de esquema de tratamiento según sea el caso. Debido a que los ajustes de la dosis de insulina se realizan cada 1 a 3 semanas, algunos autores recomiendan el uso de medidas de control glicémico que reflejen un tiempo similar de control como la fructosamina sérica, ya que la morbilidad materna y fetal relacionada a la diabetes es influenciada no solo por el promedio de las concentraciones de glucosa sino también por los extremos de hiper e hipoglucemia ⁽¹⁶⁾.

En la muestra estudiada el mayor número de pacientes fueron las que correspondían a diabéticas gestacionales (tanto grupo A como grupo B).

En un estudio realizado por Raúl Delgado y colaboradores en el Policlínico de Endocrinología del Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar (Chile) en el año 2011 se determinó la utilidad de la medición de fructosamina como indicador de control en pacientes con diabetes gestacional y pregestacional concluyendo que existió una mejor correlación entre los valores de fructosamina y los de glicemia en ayunas que entre los de HbA1C y ésta ⁽¹⁷⁾. En este trabajo, al igual que el nuestro, se estudia la utilidad de la medición de albumina glucosilada con

respecto a la hemoglobina glucosilada diferenciándose en que toman como parámetro de comparación la glicemia capilar.

A lo largo de los años otras utilidades se le han impuesto a la medición sérica de albúmina glicosilada o fructosamina. En un estudio realizado por Reis Z y colaboradores en Río de Janeiro (Brasil) en el año 2010 se demostró que la medición de fructosamina en el segundo trimestre fué de gran utilidad para la predicción de un elevado riesgo de presentar cardiopatía congénita, cuando se iniciaban los controles del embarazo en forma tardía, lo cual mantiene a éste parámetro de medición como un examen ideal en este grupo de pacientes, siendo una de las ventajas para su uso ⁽¹⁸⁾.

Conclusiones y recomendaciones

La hemoglobina glicosilada se evidenció disminuida en aquellas pacientes en las cuales se realizó tanto medición de albúmina glicosilada como de hemoglobina glicosilada permitiendo establecer cambios tempranos en el tratamiento de este grupo de pacientes. En vista de que el mayor número de pacientes son aquellas que son diagnosticadas diabéticas durante la evolución de la gestación, y por lo anteriormente descrito, se recomienda realizar futuras investigaciones que involucren un número mayor de pacientes, así como más pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1, pudiéndose analizar y demostrar mejor éste indicador por el claro beneficio para las mismas y la mejora del índice de control metabólico a mediano plazo de las pacientes gestantes diabéticas.

AGRADECIMIENTO

El presente trabajo fue realizado bajo la tutoría de la Dra Ana Ferreira (Profesor Agregado Cátedra de Clínica Obstétrica “A”, Escuela de Medicina "Luis Razetti". Hospital Universitario de Caracas), quién dedicó tiempo, esfuerzo y brindó un gran apoyo para la elaboración del mismo.

Dr Anibal Pulido (Pediatra – Genetista. Coordinador de la Consulta Preconcepcional y de Asesoramiento Genético Hospital Universitario de Caracas), quien realiza siempre propuestas interesantes y temas elegibles (como el del presente trabajo) en función de la docencia, investigación y mejoras de la atención a las pacientes.

Licenciado Douglas Angulo (Licenciado en Estadística. UCV), por su apoyo en la realización de todos los análisis estadísticos.

Equipo Técnico de Laboratorio de la Policlínica Metropolitana, por su aceptación y respuestas positivas en el desarrollo de los análisis de las muestras séricas de las pacientes a lo largo de todo el estudio.

REFERENCIAS

1. Fiorelli, S. Diabetes mellitus en el embarazo. In: Alfaro, H. Complicaciones Médicas en el Embarazo. 2a Ed. México (DF): McGraw-Hill Interamericana; 2004. p. 149-167.
2. Scucces, María. Diabetes y embarazo. Rev Obstet Ginecol Venez v. 71 n.1 Caracas 2011.
3. Olmos, P. Proteínas glicosiladas en la fisiopatología de la neuropatía diabética. Bol Esc de Med Un Católica Chile. 1998; 27: 1-8.
4. Gugliucci, A. Glicación de proteínas: rol protagónico de la hiperglicemia en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. Rev Med Uruguay. 2000;16: 58-75.
5. Baker R.J., Metacalf A.P., Johnson N.R. Newman D. and Rietz P. 1985. Use of protein-based standards in automated colorimetric determinations of fructosamine in serum. *Clin Chem*; 31:1550-1554.
6. Inzucchi, S. Diabetes en el embarazo. In: Burrow, G. Complicaciones Médicas durante el Embarazo. 5a Ed. (Buenos Aires): Ed Méd Panam; 2001. p. 29-57.
7. López, J. Diabetes mellitus. In: Zigelboim, I. Guariglia, D. Clínica Obstétrica. 2a Ed. (Caracas): Disinlimed, C.A; 2005. p. 671-678.
8. Libro Estadísticas Consulta de Alto Riesgo Obstétrico Médico. Hospital Universitario de Caracas. 2005-2012.
9. Reece, A. Por qué las diabéticas tienen productos malformados?. In: García, F. Clínica Obstétrica y Ginecológica. México (DF): McGraw-Hill Interamericana; 2000. p. 29-41.
10. Cunningham, G. Diabetes. In: Obstetricia de Williams. 22a Ed. Mexico (DF): McGraw-Hill Interamericana; 2006. p. 1169-1187.

11. Guerra. M, Torres A.L, Alvarado. M, Bustamante. T, Del Lavallo. C, Luján. D. Relación de los niveles de HbA1C (%) y de fructosamina (mg/dL) en sujetos saludables y diabéticos tipo 1. Rev Fac Cien Universitas Scientiarum. 2011; 12; 1 : 55-65.
12. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM: Tests of glycemia in diabetes (Technical Review). Diabetes Care. 1995; 18:896–909.
13. [Citado] Guías de Diagnóstico y tratamiento. Tests de glucemia en la diabetes. Disponible en: http://www.iqb.es/d_mellitus/medico/guias/g10/g10_03.htm
14. Romay, C. Fructosaminas: su evaluación y utilidad clínica. Rev Cubana Endocrinol. 1997; 8: 165-170.
15. Clinicas de Ginecología y Obstericia Temas Actuales. In: Endocrinología del embarazo. México (DF): McGraw-Hill Interamericana; 2004. p. 859-883.
16. Uzcátegui, Lilia. Manejo de la diabetes tipo 1 en el embarazo. Rev Venez Endocrinol Metab. 2005; 3: 85-90.
17. Delgado Raúl, Novik Victoria, Cardemil Felipe, Santander Diego. Utilidad de la medición de fructosamina como indicador de control en pacientes con diabetes gestacional y pregestacional Rev Med Chile. 2011; 139: 1444-1450.
18. Nogueira Z, Brum A, Lima C, Braganca R, Ribeiro C, Vieira A. Congenital cardiopathies screening associated with diabetes mellitus using maternal fructosamine plasma concentration. Rev Bras Ginecol Obstet. 2010; 32: 66-71.

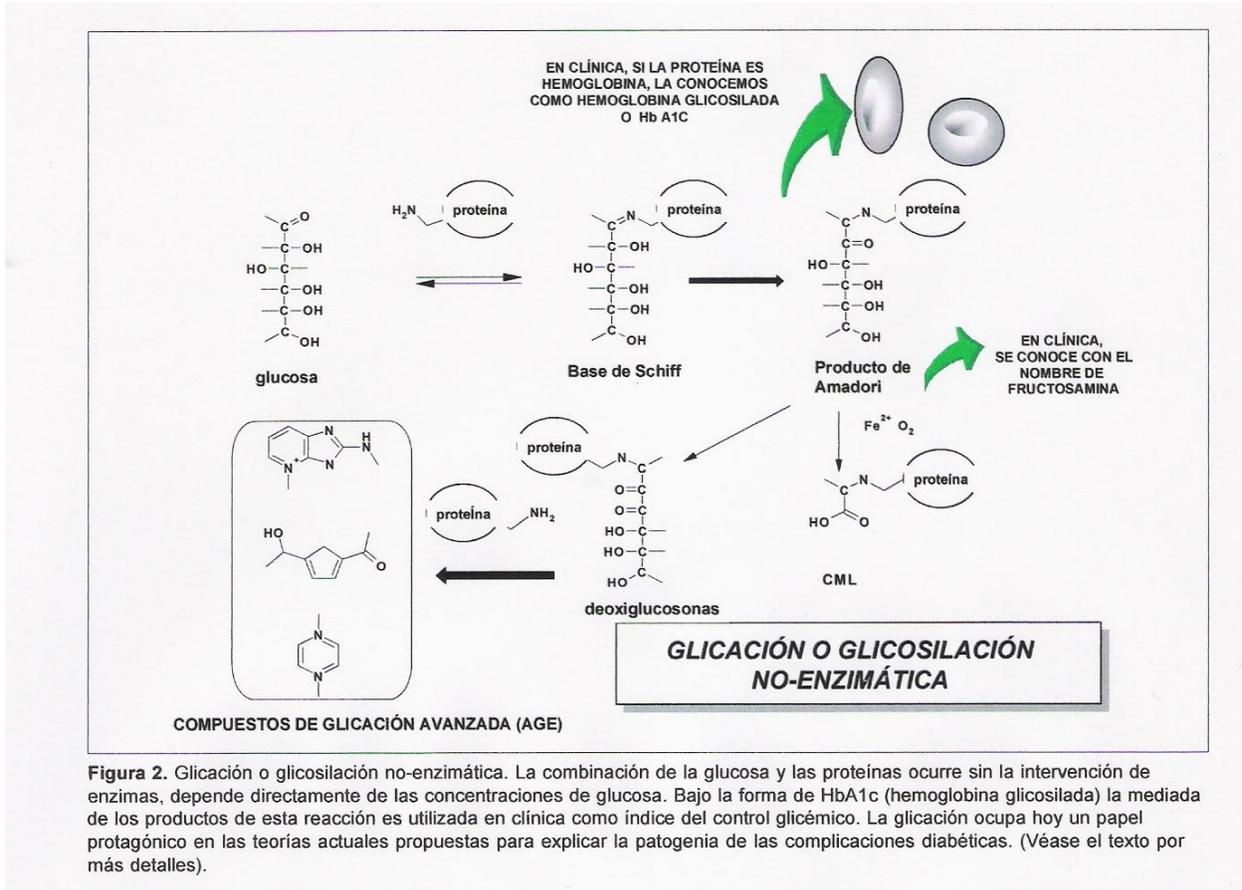


Figura 2. Glicación o glicosilación no-enzimática. La combinación de la glucosa y las proteínas ocurre sin la intervención de enzimas, depende directamente de las concentraciones de glucosa. Bajo la forma de HbA1c (hemoglobina glicosilada) la mediada de los productos de esta reacción es utilizada en clínica como índice del control glicémico. La glicación ocupa hoy un papel protagónico en las teorías actuales propuestas para explicar la patogenia de las complicaciones diabéticas. (Véase el texto por más detalles).

* Figura tomada del artículo “Glicación de proteínas: rol protagónico de la hiperglucemia en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus”. Rev Medica Uruguay 2000; Vol 16: 58-75. Dr Alejandro Gugliucci.

HOJA DE PROTOCOLO

Anexo 2

Fecha: ____/____/____ No Historia HUC: _____ N° paciente: _____

Nombre y Apellido: _____ C.I.: _____

Fecha de nacimiento: ____/____/____ Edad: ____ años Telf. _____/_____

Ocupación: _____

Dirección: _____

I. ANTECEDENTES	SI	NO
Intolerancia a los CHO		
Diabetes pregestacional		
Tipo 1		
Tipo 2		
Hipoglicemiantes orales		
Insulinodepediente		
Retinopatía		
Nefropatía		
Neuropatía		
Obesidad		

Peso pregestacional _____ Kg

IMC pregestacional _____ Kg/m2

FUR: ___/___/___ FPP: ___/___/___ EG: _____ sem + _____ días x FUR

EG: _____ x BF de las _____ sem

Menarca _____ Ciclos ___/___ Eumenorreica _____ Dismenorreica _____

Paridad: _____ G _____ P _____ C _____ A _____ EE _____ PMF: _____ gramos

Edad gestacional de partos previos /abortos _____

Causas de cesáreas _____

Complicaciones en embarazos previos _____

IMC índice de masa corporal, FUR fecha de última regla, FPP fecha probable de parto, EG Edad gestacional, G gestas P partos C cesáreas A abortos EE embarazos ectópicos, PMF peso máximo fetal

II. EXAMEN FÍSICO (Marque con una X)

Fecha:

___/___/___

PA: _____ mmHg FC: _____ lpm FR: _____ rpm Peso: _____ Kg Talla: _____ m

Condiciones generales: Buenas _____ Regulares _____ Malas _____

ORL: DLN _____ Otros: * _____

Tiroides: DLN _____ Otros: * _____

Mamas: DLN _____ Otros: * _____

CP: DLN _____ Otros: * _____

Abdomen: 1. Excavado _____ Plano _____ Globoso ___/___ 2. Blando _____ Duro _____

3. Visceromegalias: Si * ____ No ____ / 4. Puñopercusión: Si ____ Izq __/Der __ No ____

* _____

AU _____ cm DU _____ / _____ min / _____ seg

Genitales externos DLN _____ Otros * _____

Espéculo: Cuello macroscópicamente *: _____ Schiller (+ ó -) * _____

Flujo Si ____ No ____ Sangrado Si* ____ No ____ Tarnier (+ ó -) _____

Tacto vaginal:

Vagina: 1. Temperatura: Normotérmica ____ Hipertérmica ____

2. Tono: Normotónica ____ Hipotónica ____

Cuello: 1. Blando _____ Intermedio _____ Duro _____

2. Anterior _____ Medio _____ Posterior _____

3. Largo _____ Corto _____ / Medida aproximada en cms _____

4. Cerrado ____ Permeable: OCE ____ Parte del trayecto ____ Todo el trayecto ____ (cm)

Miembros inferiores: DLN _____ Otros* _____

FIRMA:

PA: presión arterial mmHg : milímetros de mercurio FC: frecuencia cardíaca

FR: frecuencia respiratoria Lpm: latidos por minuto rpm: respiraciones por minuto
cm: centímetros Min: minutos Seg: segundos

CP: Cardiopulmonar AU: Altura uterina DU: Dinámica uterina

DLN: Dentro de límites normales OCE: orificio cervical externo (+) Positivo (-)
Negativo

(*) Especifique

III. EXAMENES COMPLEMENTARIOS

Laboratorio.

Fecha. ___/___/___

Hb _____ Hto _____ CB _____ Segm _____ Linf _____ Plaquetas _____

VSG _____ PCR _____

Glicemia _____ Urea _____ Creatinina _____

Grupo sanguíneo: _____ Factor Rh: _____

VDRL (___/___/___). _____ HIV (___/___/___) _____

Ex orina(___/___/___): DLN _____/ Patológico * _____

Urocultivo (___/___/___) _____ UFC

Hemoglobina glicosilada (___/___/___) _____

Otros:

Ecografía HUC (___/___/___)

Embarazo intrauterino _____ Extrauterino _____ Único _____ Múltiple _____

Embrión visible _____ No visible _____

Actividad cardíaca presente _____ Ausente _____

Marcadores US de cromosomopatías Sí _____ No _____

Edad gestacional: _____ semanas por Biometría fetal

Conclusiones: _____

Sugerencias: _____

Operador _____

Hb: hemoglobina Hto: Hematócrito CB: Cuenta blanca

Segm: Segmentados Linf: Linfocitos VSG: Velocidad de sedimentación globular

PCR: proteína C reactiva DLN: dentro de límites normales

HUC: Hospital Universitario de Caracas UFC. Unidades formadoras de colonias

US: ecográficos

“MEDICIÓN DE ALBÚMINA GLICOSILADA COMO PATRON ORO DE CONTROL GLICEMICO Y METABOLICOA MEDIANO PLAZO EN LA PACIENTE GESTANTE DIABETICA”

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Usted ha sido invitada a participar en la realización de un estudio en el Hospital Universitario de Caracas, para la medición de la albúmina glicosilada en etapas tempranas de su embarazo con su posterior seguimiento mensual, como complemento de su control prenatal y para detectar precozmente las alteraciones metabólicas, y tomar medidas pertinentes al respecto. El procedimiento es totalmente inocuo, y será realizado por personal médico debidamente entrenado en conjunto con adjuntos de la unidad. Su participación en este estudio es completamente voluntaria y cualquier duda debe ser consultada con nuestro personal médico para su aclaratoria.

Dra. Any Gonzalez Teléfono 04164160530

Dra. Susana De Vita Teléfono 04142766362

PROPOSITO DEL ESTUDIO:

El propósito del estudio es detectar alteraciones metabólicas de manera precoz bajo la medición de la albúmina glicosilada en pacientes embarazadas que se encuentren en etapas tempranas del embarazo, de manera tal de poder tomar las medidas necesarias para prevenir complicaciones.

PROCEDIMIENTO

Si usted accede a participar, se le realizará dicho estudio (albúmina glicosilada) en el Hospital Universitario de Caracas en el Servicio de Obstetricia, contando con un personal médico entrenado, en conjunto con adjuntos adscritos a dicha unidad que supervisarán el estudio. El estudio se realizará tomando una muestra sanguínea con inyectadotas estériles; tomará en promedio 5 minutos y es completamente inocuo para el embarazo.

RIESGOS Y BENEFICIOS

El procedimiento a realizar es totalmente inocuo y no ofrece riesgos para el embarazo. Se realiza en corto tiempo (aproximadamente 5 minutos) y nos permitirá detectar precozmente si existe riesgo de alteraciones metabólicas, para tomar las medidas necesarias al respecto y mantener una vigilancia y control adecuada.

DERECHO A NO ACEPTAR EL PROCEDIMIENTO

La decisión de aceptar la realización del estudio es completamente suya, es un complemento a su control prenatal. Si entendió la explicación dada por el médico de los riesgos y beneficios del procedimiento, usted es completamente libre de decidir. Si no acepta la realización del mismo, no habrá ninguna retaliación. Igualmente puede retirarse del estudio en cualquier momento, si usted la deseara.

COSTO

La realización del estudio para usted es completamente gratis.

CONFIDENCIALIDAD

A usted se le asignara un número a través del cual los resultados obtenidos del estudio serán absolutamente confidenciales, por lo que su información personal no será utilizada. Los resultados del estudio serán utilizados solo con fines académicos y científicos

PREGUNTAS

Usted tiene el derecho a preguntar cualquier inquietud o duda que tenga en relación al estudio. Las mismas serán aclaradas hasta lograr su total comprensión acerca del mismo.

Por medio de la presente, hago constar que previa a mi firma fueron aclaradas todas mis interrogantes en relación al estudio a realizar, por lo cual acepto voluntariamente mi participación en el mismo.

Atentamente;

Firma de la paciente

Firma del médico

Fecha:

Fecha:

Firma del testigo

Resúmenes de casos

Grupo		Edad	IMC	Edad gestacional (al comienzo)
Grupo A	N	18	18	18
	Media	30,78	28,06	25,39
	Desv. típ.	7,134	5,775	7,800
Grupo B	N	18	18	18
	Media	31,83	28,00	31,28
	Desv. típ.	7,270	6,145	4,226
Total	N	36	36	36
	Media	31,31	28,03	28,33
	Desv. típ.	7,119	5,877	6,866

Edad: p = 0,663

IMC: p = 0,978

Edad gestacional: p = 0,008

Solo la edad gestacional al inicio fue significativa, el grupo A tenía menos edad gestacional que el grupo B.

Tabla de contingencia Paridad * Grupo

Recuento

		Grupo		Total
		Grupo A Hb Glicosila	Grupo B HbGlic + AlbGlic	
Paridad	Primipara	1	4	5
	Multipara	17	14	31
Total		18	18	36

$\chi^2 = 0,929$ (p = 0,335)

Tabla de contingencia

Recuento

		Grupo		Total
		Grupo A HbGlicosilada	Grupo B HbGlic + AlbGlic	
Diabetes	Tipo I	5	3	8
	Tipo II	4	1	5
	Gestacional	9	14	23
Total		18	18	36

$$\chi^2 = 3,387 \text{ (p = 0,184)}$$

Tabla de contingencia

Recuento

		Grupo		Total
		Grupo A HBGlicosilada	Grupo B HbGlic + AlbGlic	
Tratamiento de la diabetes	Dieta	12	14	26
	Hipoglicemiantes	1	1	2
	Insulina	5	3	8
Total		18	18	36

$$\chi^2 = 0,654 \text{ (p = 0,721)}$$

Resúmenes de casos

Grupo		Hemoglobina glicosilada - inicio	Hemoglobina glicosilada - momento 2	Hemoglobina glicosilada - momento 3
Grupo A	N	18	9	1
	Media	6,933	7,156	7,600
	Desv. típ.	1,9760	2,1812	,
Grupo B	N	18	3	
	Media	6,294	6,833	
	Desv. típ.	1,3722	2,3861	
Total	N	36	12	1
	Media	6,614	7,075	7,600
	Desv. típ.	1,7077	2,1252	,

Inicio: $p = 0,424$

Momento 2: $p = 0,727$

Momento 3: no se puede aplicar prueba estadística

En el grupo 1 tratamiento:

Inicio vs momento 2: $p = 0,594$

En el grupo 2 tratamientos:

Inicio vs momento 2: $p = 1,000$

Los valores se expresaron como media \pm desviación estándar.

Tabla de contingencia

Recuento

		Grupo		Total
		Grupo A HbGlicosilada	Grupo B HbGlic + Alb Glic	
Resolución	Vía baja	12	13	25
	Vía alta	5	4	9
Total		17	17	34

$$\chi^2 = 0,151 \text{ (p = 0,697)}$$

Tabla de contingencia

Recuento

		Grupo		Total
		Grupo A HbGlicosilada	Grupo B HbGlic + AlbGlic	
Complicaciones	Si	2		2
	No	15	17	32
Total		17	17	34

$$\chi^2 = 0,531 \text{ (p = 0,466)}$$

TABLAS GRUPO B

	Número de pacientes con muestra para albúmina glucosilada	Promedio edad gestacional	Promedio de valores de albúmina glucosilada	Número de albuminas glucosiladas alteradas	Porcentaje de albuminas glucosiladas alteradas
1era toma	18	25,6	257,6	3	16,6 %
2da toma	18	29,9	255,7	2	11,1%
3ra toma	10	30	240,6	1	5,55%
4ta toma	2	36	225,5	0	0%

	1er trimestre	2do trimestre	3er trimestre
1era toma	5,55%(1)	38,8%(7)	55,5%(10)
2da toma	0%	27,7% (5)	72,2% (13)
3era toma	0%	50% (5)	50%(5)
4ta toma	0%	0%	100%(2)