

**UNIVERSIDAD PRIVADA DE TACNA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA MÉDICA
ESPECIALIDAD DE LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**



**“DETERMINACIÓN DEL VALOR DIAGNÓSTICO DEL TEST DE
HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN PACIENTES AMBULATORIOS CON
SOSPECHA CLÍNICA DE DIABETES MELLITUS TIPO II DEL HOSPITAL III
YANAHUARA AREQUIPA-PERÚ, ENERO-2016”**

MASSYEL MADRID PEREZ CANAHUIRE

Tesis presentada a la Universidad Privada de Tacna para la obtención del
Título de Licenciado en Tecnología Médica en la Especialidad de Laboratorio
Clínico y Anatomía Patológica.

TACNA- PERÚ

2016

DEDICATORIA

A Dios, por iluminarme en cada paso que doy y permitirme llegar a este momento tan especial en mi vida. Por los triunfos y momentos difíciles que me han enseñado a valorarlo cada día más.

A mi padre por su apoyo, y a mi madre por ser siempre incondicional.

A mis maestros quienes me transmitieron su conocimiento y sabiduría para lograr el desarrollo de mi formación profesional. Gracias por su apoyo.

A mis amigos Álvaro, Mayra y Cynthia, que siempre están en las buenas y malas.

A ustedes Marcela y Vanessa, son las próximas en este paso, gracias por ser parte de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco la confianza y apoyo brindado por parte del asesor de este estudio, Lic. Edwin Cuaresma Cuadros quien desde el inicio me brindó su apoyo para el desarrollo de esta investigación.

Al servicio de Laboratorio Clínico del Hospital III Yanahuara, en especial al Dr. César Chavez Lopez y el personal que labora en el servicio, quienes brindaron su apoyo y las facilidades, para el desarrollo de este trabajo de investigación y durante mi etapa pre-profesional.

RESUMEN

En un estudio destinado a investigar la posible utilidad de la determinación de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) como prueba de diagnóstico para diabetes, se analizó 100 curvas de TTGO y HbA1c simultáneas, en pacientes consecutivos con sospecha de diabetes enviados al laboratorio para el TTGO. La población consistió en 100 pacientes, 49 varones y 51 mujeres (no embarazadas) con edades entre 28 y 64 años. La prueba de tolerancia se realizó de acuerdo con la metodología habitual y la HbA1c con Tina quant Gen3 inmunoturbidimetría. Los resultados indican una excelente concordancia entre los valores de glucemias durante el TTGO, con los de la HbA1c. Se halló una sensibilidad de 100% de la HbA1c empleando el nivel de 6.7 por ciento como valor diagnóstico de diabetes, para discriminar entre no diabéticos y los casos positivos. La elevada especificidad (100%) para discriminar entre diabéticos y los probables normales, indica su aplicabilidad para el diagnóstico de confirmación. Se sugiere la determinación de la HbA1c como una alternativa válida a la prueba oral de tolerancia, para fines de pesquisa y de diagnóstico en poblaciones con sospecha de presentar diabetes mellitus.

ABSTRACT

In a study to investigate the potential usefulness of the determination of glycated hemoglobin (HbA1c) as a diagnostic test for diabetes, 100 curves OGTT and simultaneous HbA1c was analyzed in consecutive patients with suspected diabetes sent to the laboratory for OGTT. The population consisted of 100 patients, 49 men and 51 women (not pregnant) aged between 28 and 64 years. Tolerance test was performed in accordance with standard methodology and Tina quant HbA1c Gen3 Immunospectrometry. The results indicate excellent agreement between the values of glycemia during OGTT, with HbA1c. a sensitivity of 100% using HbA1c level of 6.7 percent as diabetes diagnostic value to discriminate between nondiabetic and positive cases were found. The high specificity (100%) to discriminate between normal and diabetics likely indicates its applicability for confirmatory diagnosis. the determination of HbA1c as a valid alternative to oral tolerance test, for research purposes and diagnostic populations suspected of having diabetes mellitus is suggested

ÍNDICE

	Pág.	Pág.
INTRODUCCIÓN		7
CAPITULO I: EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN		8
1.1 Fundamentación del Problema		8
1.2 1.2 Formulación del Problema		9
1.3 Objetivos de la Investigación		10
1.3.1. Objetivo General		10
1.3.2. Objetivos específicos		10
1.4 Justificación		11
CAPITULO II: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA		13
2.1 Antecedentes de la investigación		13
2.2 Marco teórico		20
2.2.1. Diabetes mellitus		20
2.2.2. Definición y características generales		21
2.2.3. Diabetes mellitus tipo 2		24
2.2.4 Hemoglobina glicosilada.		25
2.2.5. Glucosilacion de la hemoglobina.		28
2.2.6 Métodos para determinación de Hemoglobina glicosilada		33
2.2.7. Test de tolerancia a la glucosa oral		36
2.2.8 Validez y seguridad de una prueba diagnóstica		38
CAPITULO III: HIPÓTESIS, VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES		43
3.1 Hipótesis		43
3.2 Operacionalización de las variables		44
CAPITULO IV: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN		45
4.1. Diseño.		45
4.2. Ámbito de estudio		45
4.3. Población y muestra.		46
4.4. Instrumentos de recolección de datos		47
CAPÍTULO V: PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE DATOS		48
CAPITULO VI RESULTADOS.		49
6.1. Resultados		49
6.2 Discusión		81
CONCLUSIONES		85
RECOMENDACIONES		87
BIBLIOGRAFÍA		88
ANEXOS		92

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus comprende un grupo de enfermedades metabólicas heterogéneas caracterizadas por hiperglucemia, producto de un déficit de la acción o secreción de insulina, o ambos. La hiperglucemia crónica se asocia con daño a largo plazo, disfunción e insuficiencia de diferentes órganos.

Dado que la diabetes puede evolucionar por años de forma poco manifiesta, 46 % de quienes la padecen a nivel mundial no están al tanto de su enfermedad. Muchos casos al diagnóstico ya presentan complicaciones.

Tradicionalmente el diagnóstico de diabetes mellitus se ha realizado a través de la determinación de glucemia durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (TTGO). Otro instrumento para su diagnóstico es la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Desde 2009 un comité internacional de expertos compuesto por miembros de la American Diabetes Association (ADA), International Diabetes Federation (IDF) y European Association for the Study of Diabetes (EASD) recomendó el uso de la HbA1c para el diagnóstico de diabetes con un valor de corte igual o superior a 6,5 %. En el 2011 la Organización Mundial de la Salud (OMS) también lo aceptó.

Se le reconocen varias ventajas a la HbA1c sobre la glucemia en ayunas y la PTG: mayor conveniencia debido a que no es necesario el estado de ayunas, mayor estabilidad pre-analítica y menores variaciones de un día a otro por causa de estrés o enfermedad.

En el Hospital III Yanahuara se realiza la determinación cuantitativa de HbA1c en sangre. El objetivo de este estudio es evaluar el uso de la HbA1c en el diagnóstico precoz de la diabetes mellitus en comparación con el diagnóstico a partir del TTGO.

CAPITULO I: EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 FUNDAMENTACIÓN DEL PROBLEMA

Estudios en comunidades americanas han demostrado una latente propensión a la Diabetes mellitus tipo 2, que se hace evidente con los cambios y hábitos de vida como el sedentarismo. En el Perú, el 3,2% de la población de 15 y más años de edad fue diagnosticada con diabetes mellitus. Según sexo, el 3,6% de la población femenina padece de diabetes y el 2,9% de la masculina. Por región natural, el mayor porcentaje de personas con diabetes se ubica en Lima Metropolitana con 4,5% y el menor porcentaje en la Sierra con 2,0%.

Tradicionalmente el diagnóstico de diabetes mellitus se ha realizado a través de la determinación de glucemia en diferentes circunstancias: ayunas, al azar o durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (TTGO). Otro instrumento para su diagnóstico podría ser la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Desde el año 2009 un comité internacional de expertos compuesto por miembros de la American Diabetes Association (ADA), International Diabetes Federation (IDF) y European Association for the Study of Diabetes (EASD) recomendó el uso de la HbA1c para el diagnóstico de diabetes con un valor de corte igual o superior a 6,5 %. En el 2011 la Organización Mundial de la Salud (OMS) también lo aceptó¹.

Con respecto al TTGO, es la prueba que rutinariamente se utiliza en el servicio de Laboratorio clínico del hospital III Yanahuara, pero cuenta con algunos inconvenientes tales como el tiempo,

¹ Asociación Americana de Diabetes en Diabetes Care vol. 37 revision, octubre 2013.

ya que el paciente que va ser atendido debe disponer de aproximadamente 3 horas para la realización de la prueba. Además, esta prueba tiene una cierta variabilidad si es que el paciente no respeta el reposo que debe guardar durante el desarrollo del test, además de otros trastornos metabólicos que afectan el metabolismo normal de la glucosa².

Se le reconocen varias ventajas a la HbA1c sobre la glucemia en ayunas y el TTGO: mayor conveniencia debido a que no es necesario el estado de ayunas, mayor estabilidad pre-analítica y menores variaciones de un día a otro por causa de estrés o enfermedad.

Teniendo en cuenta las referencias epidemiológicas ya descritas, además de las recomendaciones de las organizaciones internacionales especialistas en Diabetes, es que, en vista a las interferencias en ambas pruebas, me motivó a investigar el uso de la HbA1c como prueba para el diagnóstico de la diabetes mellitus tipo II.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

- ¿Cuál es el valor diagnóstico del test de hemoglobina glicosilada en pacientes ambulatorios con sospecha clínica de diabetes mellitus tipo II del hospital III Yanahuara Arequipa-Perú, enero-2016?

² Edgar Acosta Garcia, "Obesidad, tejido adiposo y resistencia a la insulina", Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Venezuela 2002.

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1. OBJETIVO GENERAL

- Determinar el valor diagnóstico del test de hemoglobina glicosilada en pacientes ambulatorios con sospecha clínica de diabetes mellitus tipo II del Hospital III Yanahuara Arequipa-Perú, enero del 2016.

1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la frecuencia de pacientes ambulatorios con sospecha clínica de diabetes mellitus tipo II en función del género y edad en pacientes ambulatorios con sospecha clínica de diabetes mellitus tipo II del Hospital III Yanahuara Arequipa-Perú, enero del 2016.
- Determinar la validez del test de hemoglobina glicosilada mediante los parámetros de sensibilidad y especificidad en pacientes ambulatorios con sospecha clínica de diabetes mellitus tipo II del Hospital III Yanahuara Arequipa-Perú, enero del 2016.
- Determinar la seguridad del test de hemoglobina glicosilada mediante los parámetros de valor predictivo positivo y valor predictivo negativo en pacientes ambulatorios con sospecha clínica de diabetes mellitus tipo II del Hospital III Yanahuara Arequipa-Perú, enero del 2016.
- Determinar las razones de probabilidad del test de hemoglobina glicosilada mediante los parámetros de

razón de verosimilitudes positiva y razón de verosimilitudes negativa en pacientes ambulatorios con sospecha clínica de diabetes mellitus tipo II del Hospital III Yanahuara Arequipa-Perú, enero del 2016.

- Determinar el valor de corte específico del test de hemoglobina glicosilada mediante la construcción de la curva ROC en pacientes ambulatorios con sospecha clínica de diabetes mellitus tipo II del Hospital III Yanahuara Arequipa-Perú, enero del 2016.
- Determinar el valor de concordancia estadística del test de hemoglobina glicosilada y la prueba gold estándar (test de tolerancia oral a la glucosa) en pacientes ambulatorios con sospecha clínica de diabetes mellitus tipo II del Hospital III Yanahuara Arequipa-Perú, enero del 2016.
- Definir el uso del test de Hemoglobina glicosilada como valor diagnóstico en pacientes ambulatorios con sospecha de diabetes mellitus tipo II del hospital III Yanahuara Arequipa-Perú durante el mes de enero del año 2016.

1.4 JUSTIFICACIÓN

El tema enfoca lo importante que es un diagnóstico oportuno de la diabetes, y a través de la determinación de la hemoglobina glicosilada se puede obtener. El test de tolerancia a la glucosa oral (TTGO) se practica durante años para diagnosticar la diabetes en virtud a la glucemia post-sobrecarga a las dos horas, sin embargo, posee varios inconvenientes en su realización en la práctica rutinaria. El punto más importante es su falta de reproducibilidad. El valor de glucemia post-sobrecarga no es

absoluto, ya que el porcentaje de variación entre dos TTGO a un mismo individuo es de un 50%. Es decir, que un individuo de cada dos, cuyo resultado lo haya encuadrado en la categoría de hiperglucemia, se verá encuadrado en una categoría diferente tras la realización de un segundo TTGO, bien sea dentro del grupo de normoglucemia o bien en el de diabetes mellitus. Además de la escasa reproducibilidad, el TTGO se ve afectado por diversos factores. La respuesta puede ser anormal debido a la actividad física, algunos sujetos no realizan el ayuno correctamente, lo cual también interfiere en la prueba. Además de esto se suma la incomodidad del paciente, tanto por el inconveniente de la administración de la solución glucosada, como por el tiempo que se dedica a la realización del mismo. Respecto a la hemoglobina glicosilada, se ha demostrado que el mantenimiento de esta fracción glicosilada aporta con valores verdaderos y confiables, ya que principalmente da un valor promedio de la concentración de glucosa plasmática en los últimos 120 días, no requiere ayuno y solo se necesita una sola toma de muestra (en comparación al test de tolerancia a la glucosa oral que si requiere ayuno y necesita de 3 tomas de muestra). Dada su alta confiabilidad y sensibilidad es que la Asociación Americana de Diabetes en el año 2010, incluye como criterio diagnóstico a la hemoglobina glicosilada con un valor de corte igual o mayor a 6.5% como valor diagnóstico para diabetes. Con la siguiente investigación se pretende aportar a la comunidad indicando el uso del valor de la HbA1c para el diagnóstico de la diabetes puesto que en la ciudad de Arequipa no se ha encontrado estudios de este tipo además permitirá la

vinculación de la universidad con la comunidad al contribuir con este grupo vulnerable dando a conocer otra alternativa para el diagnóstico oportuno de la diabetes.

CAPITULO II: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

2.1.1 COMPARACIÓN DE LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA CON LA PRUEBA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA EN UNA POBLACIÓN SELECCIONADA, 1998³.

Este estudio fue destinado a investigar la posible utilidad de la determinación de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) como alternativa a la prueba oral de tolerancia a la glucosa, se analizó curvas de tolerancia y HbA1c simultáneas, en pacientes consecutivos enviados al laboratorio para estudio de su tolerancia glúcida. Los resultados indicaron una buena correlación entre los valores de glucemias en ayunas o de 2 horas post-carga, con los de la HbA1c. Utilizando los criterios diagnósticos de la OMS, se halló una sensibilidad de 0.96 de la HbA1c empleando el nivel de 5.4 por ciento como valor máximo normal, para discriminar entre no diabéticos y los casos de sospecha a los fines de tamizaje. Con un nivel de 6.0 o 6.3 por ciento, la elevada especificidad (0.94 o 0.97) para discriminar

³ Vines, Gloria B; Roubicek, Martin; Sanguinetti, Alicia Gonzales. Comparacion de la hemoglobina glucosilada con la prueba de tolerancia oral a la glucosa en una poblacion seleccionada. Medicina (B.Aires);58(6):728-32, 1998. Tab.

entre diabéticos y los probables normales, indica su aplicabilidad para el diagnóstico de confirmación. Con los nuevos criterios de la ADA para la glucemia en ayunas, los resultados fueron similares. Se sugiere la determinación de la HbA1c con los métodos de alta precisión actualmente disponibles, como una alternativa válida a la prueba oral de tolerancia, para fines de pesquisa y de diagnóstico en poblaciones con sospecha o riesgo incrementado de presentar diabetes mellitus.

2.1.2 HEMOGLOBINA GLUCOSILADA PARA EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS EN EXÁMENES MÉDICOS PREVENTIVOS, 2015⁴

En este estudio el Dr. Ruben Gonzales Taberas y col. Realizaron un estudio en el que evaluaron el uso de la hemoglobina glicosilada para el diagnóstico precoz de la diabetes mellitus tipo 2 en relación con la glucemia en ayunas. Fue un estudio transversal en el que se tomaron 200 pacientes no diabéticos. Como resultado si se encontró correlación entre los valores de HbA1c y glucemia en ayunas. Los individuos clasificados como diabéticos con una HbA1c $\geq 6,5$ % son diferentes de aquellos clasificados como tal por la prueba de tolerancia oral a la glucosa. La HbA1c con valor de corte $\geq 6,5$ % es una herramienta útil para confirmar el diagnóstico de diabetes

⁴ Dr. Rubén Gonzáles Tabares, 2015. Hemoglobina glucosilada para el diagnóstico de diabetes en exámenes médicos preventivos. Rev Cubana Med Mil. vol.44

mellitus; sin embargo, no es adecuada para estudios de pesquisa.

2.1.3 HEMOGLOBINA GLICOSILADA: NUEVAS INDICACIONES EN LA DIABETES, 2013⁵

En este estudio López Gómez y col. Señalan que durante décadas el único criterio diagnóstico de la DM se basaba en los niveles de la glucosa plasmática, bien utilizando los valores de la glucemia en ayunas o tras la realización de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). La Asociación Americana de Diabetes (ADA), y otros grupos expertos en DM propusieron en el año 2010 la hemoglobina glicosilada (HbA1c) como una prueba diagnóstica adicional de la enfermedad. Hasta ese momento, la falta de estandarización de los métodos de medida de la HbA1c había sido la causa principal de no ser incorporada como herramienta diagnóstica. Además los nuevos estándares publicados por la ADA (2013) para la atención médica de la DM, recomiendan el uso de la HbA1c como prueba diagnóstica de la enfermedad.

⁵ Lopez Gomez E. 2013. Hemoglobina Glicosilada: nuevas indicaciones en la diabetes. Hospital San Agustín, Unidad de Gestión Clínica de Análisis Clínicos, Bioquímica. Asturias. Boletín informativo vol.3 Núm.1.

2.1.4 USO DE LA HEMOGLOBINA GLICOSILADA PARA DIAGNÓSTICO DE DIABETES, 2014.⁶

En este estudio se indica que La hemoglobina A1c (HbA1c) ahora se puede utilizar como una prueba alternativa a la concentración de glucosa para el diagnóstico de la diabetes tipo 2 o para la identificación de personas con alto riesgo de desarrollar la enfermedad. Además se discute la atención prestada a indagar si la medición de la hemoglobina A1c (HbA1c) podría ser una alternativa válida a la glucosa como una prueba de diagnóstico para la diabetes. Aunque este concepto ha llevado a controversias, además de no requerir a un paciente ayunar durante la noche, la medición de la HbA1c tiene varias otras ventajas potenciales sobre la glucosa, incluyendo su propiedad de dar una indicación de la glucemia durante varias semanas anteriores en lugar de en un solo punto de tiempo y, en parte como consecuencia de ellos, reducir la variabilidad día a día dentro de un mismo individuo de los valores de glucosa.

⁶ Eric S. Kilpatrick, Uso de la hemoglobina glicosilada para diagnóstico de la diabetes. 2014. BMJ 25 de Abril 2014

2.1.5. RECOMENDACIONES SOBRE EL USO DE HEMOGLOBINA GLICADA A1c (HbA1c) EN EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS EN ADULTOS. 2013⁷

En este estudio se entrega las recomendaciones sobre el uso de HbA1c en el diagnóstico de Diabetes Mellitus en adultos, de acuerdo a los métodos en uso para su determinación en laboratorios clínicos chilenos. Estas recomendaciones se realizaron según los resultados obtenidos en el Seminario: “Hemoglobina glicada A1c, en el control y diagnóstico de la Diabetes”, realizado en noviembre del 2011 en el Instituto de Salud Pública y la colaboración del Comité de Expertos de Enfermedades No transmisibles del Departamento Biomédico Nacional y de Referencia.

En Chile la mayoría de los laboratorios no usan métodos certificados para la determinación de HbA1c.

La variabilidad de resultados, no permiten recomendar por el momento a la HbA1c como método diagnóstico en el país.

Se concluye en dicho seminario que, no están dadas las condiciones en Chile para la utilización de HbA1c en el diagnóstico de Diabetes Mellitus y se sugieren acciones que permitan mejorar la variabilidad intralaboratorios.

⁷ José Patricio Anabolón Soto, Dra. Verónica Ramírez Muñoz, TM. Mitzy Celis Morales, Dra. Carmen Gloria Aylwin Herman, Recomendaciones sobre el uso de hemoglobina glicada a1c (hba1c) en el diagnóstico de diabetes mellitus en adultos. Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia. Instituto de Salud Pública de Chile, 2013.

2.1.6 RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES DE LA AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA) 2014 PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA EN EL MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS, 2014.⁸

En este documento resuelto por Rosario Iglesias González y col. se recopilan los criterios diagnósticos actualizados según la Asociación Americana de Diabetes (ADA) actualizado al año 2014. Los criterios diagnósticos son los siguientes:

- Hemoglobina glicosilada $\geq 6,5$ %
- El test debe realizarse en un laboratorio que use un método certificado por el National Glicohemoglobin Standardized Program (NGSP) y estandarizado según el ensayo Diabetes Control and Complication Trial (DCCT).
- Glucemia plasmática en ayunas¹ ≥ 126 mg/dl.
- Glucemia plasmática a las dos horas después del test de tolerancia oral a la glucosa (con 75 g de glucosa) ≥ 200 mg/dl.
- Glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl en pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia.

Además, los expertos indican que, una cifra diagnóstica de diabetes mellitus con cualquiera de los test (salvo si hay síntomas de hiperglucemia o hiperglucemia severa) ha de

⁸ Rosario Iglesias González, 2014. Resumen de las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) 2014 para la práctica clínica en el manejo de la diabetes mellitus. Suplemento Extraordinario, Diabetes práctica. Centro de Salud Andrés Mellado, Madrid.

confirmarse mediante una segunda determinación preferentemente con el mismo test.

En ocasiones se dispone de resultados de dos test diferentes (p. ej. glucemia en ayunas y hemoglobina glicosilada) de un mismo paciente. Si los resultados de ambos test están por encima del punto de corte, se establece el diagnóstico de diabetes. Si son discordantes, se debe repetir el que esté por encima del punto de corte para poder confirmar el diagnóstico. Si esta segunda determinación estuviera por debajo del punto de corte de diagnóstico, se recomienda seguimiento del paciente y repetir la prueba en 3-6 meses.

2.1.7 HEMOGLOBINA GLUCOSILADA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS, 2015.⁹

En este estudio la Dra. C. Olga Lidia Pereira Despaigne y col. Analizan la importancia de la hemoglobina glucosilada para el diagnóstico, seguimiento y prevención de complicaciones en los pacientes con diabetes mellitus; enfermedad que continúa siendo sub diagnosticada a pesar de su elevada prevalencia y los métodos existentes para su muestreo y diagnóstico. La prueba HbA1c, realizada con los equipos y estándares recomendados por la NGSP, es precisa y segura para niveles de hiperglucemia crónica; además, se correlaciona adecuadamente

⁹ Dra. C. Olga Lidia Pereira Despaigne, I MsC. Maricela Silvia Palay, Hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus, Santiago de Cuba, citado MEDISAN 2015; 19(4):555.

con riesgo de graves complicaciones. Ofrece múltiples ventajas sobre glucemias realizadas en el laboratorio. La diabetes mellitus puede diagnosticarse cuando la HbA1c es de 6,5 % o más; para confirmar este diagnóstico se debe repetir la citada prueba, excepto si el sujeto está sintomático con glucemias mayores de 200mg/dL; de no poder realizarla, se aceptan los métodos previos (GA o 2h PG). Las personas que tienen un nivel de hemoglobina glucosilada de 5,7-6,4% poseen mayor riesgo de DM; sin embargo, para aquellas con 6 % o más esta posibilidad aumenta. En la evaluación de riesgo de un individuo deben implementarse estrategias para prevenir la evolución, sobre todo, en presencia de condiciones predisponentes e historia familiar de la citada afección.

2.2 MARCO TEÓRICO:

2.2.1 DIABETES MELLITUS

En la enfermedad diabetes mellitus (frecuentemente denominada solo como diabetes), que constituye la tercera causa de muerte en los Estados Unidos, la insulina no se secreta en cantidades suficientes o no estimula de manera eficiente sus células diana. Como consecuencia, los niveles de glucemia se vuelven tan elevados que la glucosa “se derrama” en la orina. Sin embargo, a pesar de estos niveles altos de glucemia las células “ayunan”, puesto que la entrada de glucosa en las células estimulada por insulina se ve afectada. La hidrólisis de triacilglicerol, la oxidación de ácidos grasos, la gluconeogénesis y la formación de cuerpos cetónicos están

aceleradas y, en una afección que se conoce como cetosis, la concentración de cuerpos cetónico en la sangre se vuelve anormalmente alta. Como los cuerpos cetónicos son ácidos, su concentración elevada fuerza la capacidad de un buffer de la sangre y el riñón, que controla el pH sanguíneo mediante la excreción de H^+ en la orina. Esta excreción de H^+ esta acompañada por la excreción de NH_4^+ , Na^+ , K^+ , P, y agua, lo que causa una deshidratación severa (la sed es un síntoma clásico de la diabetes) y una disminución de la volemia, situaciones que finalmente constituyen una amenaza para la vida.

2.2.2 DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS GENERALES

La diabetes mellitus corresponde a un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por la aparición de hiperglucemia como consecuencia de un defecto en la secreción de insulina, y/o en la acción de esta. El mantenimiento a largo plazo de la hiperglucemia se asocia con disfunción de numerosos órganos, especialmente los riñones, corazón, vasos sanguíneos, retina y nervios periféricos.

En la etiología de la enfermedad están implicados multitud de procesos patogénicos, desde la destrucción de los islotes de células B pancreáticas causada por una agresión de carácter autoinmune, hasta una disfunción en la acción de la insulina debido a la resistencia a la acción de esta por parte de los tejidos. La base del incorrecto metabolismo de carbohidrato, grasas y proteínas estriba en una deficiente acción de la insulina en los tejidos periféricos. Dicha deficiencia podrá prevenir de una

inadecuada secreción de la hormona, o de una disminución en la respuesta a esta por parte de los tejidos motivada por interrupciones en uno o más puntos de las complejas vías de señalización de la acción de la insulina. No es infrecuente que en un paciente coexistan ambas anormalidades, resultando difícil establecer la causa primaria de la hiperglucemia resultante.

Los síntomas clásicos que acompañan a la hiperglucemia mantenida son la pérdida de peso, poliuria, polidipsia, polifagia. Además pueden ir acompañados de retraso en el crecimiento si se trata de un niño, y un aumento en la susceptibilidad a padecer cierto tipo de infecciones. Las consecuencias más graves de una diabetes mal controlada son la cetoacidosis y el síndrome hiperosmolar no cetósico.

Aunque la sintomatología aguda puede poner en peligro la vida del paciente diabético, las complicaciones a largo plazo son un verdadero problema sanitario. Entre estas se incluyen:

- La retinopatía. Es la primera causa de ceguera en el mundo desarrollado.
- Nefropatía, que causa fallo renal.
- Nefropatía periférica, que puede desembocar en úlceras en pies, amputación de los mismos y formación de articulaciones de Charcot.
- Neuropatía autonómica, que cursa con sintomatología gastrointestinal, genitourinaria, cardiovascular y disfunción sexual.
- Elevada incidencia de enfermedad aterosclerótica cardiovascular, arterial periférica y cerebrovascular. La

hipertensión, así como anomalías en el metabolismo de las lipoproteínas son hallazgos frecuentes en aquellos que padecen la enfermedad.

La gran mayoría de los casos de diabetes pueden ser clasificados dentro de dos categorías etiopatogénicas:

La primera es la diabetes tipo 1 o insulino dependiente, que cursa con ausencia absoluta de secreción de insulina.

La segunda categoría, mucho más frecuente la constituye la diabetes tipo 2, resultado de una combinación de resistencia a la insulina con una respuesta compensatoria inadecuada de dicha hormona. Esta puede coexistir durante un largo periodo de tiempo un grado de hiperglucemia capaz de causar daños en los sistemas mencionados, con la ausencia total de síntomas.

La hiperglucemia puede variar a lo largo de la evolución de la enfermedad. El grado de la misma dependerá primordialmente de la evolución del proceso subyacente. Bajo el proceso de base puede existir una fase de hiperglucemia con o sin síntomas o encontrarnos en una etapa en la cual dicha hiperglucemia no se ha producido aun. Un mismo proceso patológico puede causar una glucemia basal alterada o una intolerancia a la glucosa, sin cumplir los criterios diagnósticos de diabetes mellitus. Sin embargo, una gran proporción de pacientes que presenten estos rasgos metabólicos acabaran padeciendo una hiperglucemia sostenida con las consecuentes complicaciones a largo plazo.

En algunos individuos que padecen la enfermedad se puede llegar a un control óptimo de la glucemia mediante la reducción

de peso, acompañada de ejercicio y/o antidiabéticos orales. Otros, sin embargo, precisaran de insulina para un correcto control metabólico, llegando a ser indispensable para su supervivencia en caso de que exista una destrucción masiva de los islotes de células B pancreáticos. El grado de hiperglucemia nos indica así la severidad del proceso y la necesidad del tratamiento con o sin insulina, pero no nos informa acerca de la naturaleza del proceso subyacente.

2.2.3 DIABETES MELLITUS TIPO 2

La diabetes mellitus tipo 2 supone alrededor del 90% de los casos de diabetes (ADA 2007), también denominada diabetes no insulino dependiente o diabetes del adulto, reúne individuos que presentan resistencia a la insulina, acompañada o no de una relativa deficiencia de insulina. En los comienzos de la enfermedad y en la mayoría de los casos a lo largo de la evolución de la misma, el paciente no precisa administración de insulina exógena para sobrevivir. Muchos de los pacientes afectados de diabetes tipo 2 son obesos, obesidad que origina cierto grado de resistencia a la insulina. Aquellos pacientes que no entren dentro de la categoría de obesidad según los criterios tradicionales de peso (índice de masa corporal), pero padezcan sobrepeso, probablemente presenten también un incremento en los depósitos de grasa abdominal. La resistencia a la insulina puede mejorar mediante la pérdida de peso, así como con el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia.

La cetoacidosis no es frecuente en este tipo de diabetes y cuando ocurre suele ir precedida de un episodio de estrés, tratándose normalmente de un proceso infeccioso. El principal problema de esta forma de diabetes es que en la gran mayoría de los casos permanece sin diagnosticar durante un largo período de tiempo, ya que la hiperglucemia se va insaturando gradualmente, sin que llegue a causar los clásicos síntomas de hiperglucemia asociados a la enfermedad. Esto hace que la existencia de complicaciones macro y microvasculares sea frecuente en el momento del diagnóstico.

2.2.4 HEMOGLOBINA GLICOSILADA

2.2.4.1 DEFINICIÓN: La IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) define la hemoglobina glicosilada o HbA_{1c} como el “aducto estable de glucosa al residuo de valina N-terminal de la cadena β de la hemoglobina A”. La hemoglobina HbA o HbA₀ es el componente mayoritario de la hemoglobina de un adulto, suponiendo el 97% del total. El resto lo forman la hemoglobina HbA₂ (2.5%) y la hemoglobina fetal (hbF) (0.5%).

2.2.4.2 PERSPECTIVA HISTÓRICA ¹⁰

Un 6% del total de la HbA se denominan HbA₁. Se trata de un grupo de hemoglobinas que poseen propiedades electroforéticas y cromatográficas diferentes de la HbA. Esto permitió separar

¹⁰ Eduardo Álvarez Seijas Algunos aspectos de actualidad sobre la hemoglobina glicosilada y sus aplicaciones, Rev Cubana Endocrinol v.20.

esta fracción de hemoglobina. A pesar de contar con distintas propiedades de migración, ya que lo hace más rápidamente que la HbA, la secuencia de aminoácidos de ambas hemoglobinas es idéntica.

Más tarde en 1958, separaron cromatográficamente la hemoglobina HbA₁ en tres fracciones: HbA_{1a}, HbA_{1b}, y HbA_{1c}. Observaron que estas hemoglobinas de migración rápida se encontraban elevadas en las células rojas de los pacientes diabéticos, pero no hubo investigación más allá.

En 1968 se halló una fracción de rápido movimiento electroforético en dos pacientes diabéticos de una serie de 1200 individuos. Al año siguiente, se observa que este componente que habían relacionado con la diabetes se encontraba también en sujetos sanos, solo que en menos proporciones. Ya en la década de los setenta, se sugiere por primera vez la existencia de una relación entre la glucemia media, las complicaciones a largo plazo de la diabetes mellitus y las hemoglobinas “rápidas”. En 1975, mostraron que la fracción de HbA_{1c} estaba presente en la diabetes tras la aparición de la enfermedad y no antes, para lo que sirvieron ratones diabéticos modificados genéticamente. Un año más tarde encontraron una relación altamente significativa entre los niveles de glucemia y los de HbA_{1c}.

Utilizando ya estudios in vivo. Observaron que el proceso de glicación incluía la formación de una base de Schiff (aldimina), y que una gran parte de esta se transformaba en una cetoamina estable. Utilizando Fe⁵⁹ como trazador, demostraron que los niveles de HbA_{1c} aumentaban durante los 120 días de vida del

eritrocito, así como que probablemente se tratase de una reacción no enzimática, ya que se producía lentamente.

Se demostró la utilidad del análisis de HbA1c en la monitorización del paciente diabético en 1977, y mostraron una correlación con los niveles de glucosa en sangre y orina durante largos periodos de tiempo. También se observó que la mejor correlación entre los niveles de HbA1c y los de glucosa en orina de 24 horas se producía entre 43 y 70 días anteriores a la extracción de la muestra. Para entonces ya se aceptaba que la HbA1c era una herramienta eficaz para el control metabólico de los pacientes con diabetes mellitus.

2.2.4.3 ASPECTOS BIOQUÍMICOS

Numerosos son los hallazgos de los distintos grupos de investigadores que indican que el proceso de glicación no se realiza enzimáticamente. La biosíntesis de HbA1c se realiza lentamente y depende de los niveles de glucemia. Este mismo grupo de investigadores observó también que los niveles de HbA1c se encontraban disminuidos en anemias hemolíticas.

Por otro lado en 1976 mostraron que los niveles más elevados de HbA1c ocurrían en los hematíes más “viejos” tanto en individuos sanos como en diabéticos.¹¹

A pesar de que la unión de la glucosa con el extremo N-terminal de las cadenas β se producen in vivo, otras aldosas como la

¹¹ D. Raimundo Goberna Ortiz, La Hemoglobina glicosilada en la intolerancia a la glucosa. Universidad de Sevilla 2008.

galactosa, fructuosa o maltosa forman aductos con la hemoglobina, al menos in vitro. Existen otros puntos de glicación in vitro e in vivo que no son los residuos de valina del extremo terminal (extremo N-terminal de las cadenas alfa, y otros grupos amino en ambas cadenas. Se estima que hasta un 9% de la HbA en no diabéticos se encuentra glicosilada en distintos residuos de lisina en las cadenas alfa y beta de la hemoglobina.

2.2.5 GLUCOSILACIÓN DE LA HEMOGLOBINA

La primera fase en la reacción de glicación la compone la condensación del grupo aldehído libre del carbohidrato con el grupo ϵ -amino de los residuos de lisina o hidroxilisina, bien con el grupo alfa-amino del extremo N-terminal de la proteína. Solo reaccionaran aquellos azúcares que se encuentren en su forma abierta. A continuación se produce la formación de la base de Schiff, la aldimina, que es un producto lábil. Este producto puede hidrolizarse y convertirse de nuevo en glucosa, o bien sufrir un reordenamiento de Amadori para formar así un derivado más estable, 1-amino-a-desoxifructosaa (fructosamina), unido por un enlace cetoamina estable pero potencialmente reversible. La tasa de reordenamiento de Amadori varía de una proteína a otra. En la albúmina, por ejemplo, el proceso ocurre a una velocidad cinco veces mayor que en la hemoglobina.

La glicación implica normalmente un residuo de lisina o hidroxilisina. Esto hace que el proceso de glicación de la hemoglobina sea especial, pues es sabido que los residuos aminoácidos implicados son predominantemente de valina.

Existe una gran cantidad de aldosas y cetosas que pueden participar en la reacción de glicación. Entre ellos están la manosa, galactosa, fructuosa o ribosa. La reactividad relativa de cada monosacárido es diferente, y dependerá en última instancia de la cantidad de monosacárido en conformación abierta. Si bien la glucosa es una de las menos reactivas, pues solo se encuentra en un 0.001% en la forma acíclica, es el carbohidrato cuantitativamente más existente en el ser humano y esto conduce a que la mayoría de las proteínas glicosiladas sean aductos de glucosa.

Además de la hemoglobina, se han encontrado un gran número de proteínas circulantes (albumina, apoproteínas, etc) glicosiladas en el organismo. El estado de glicación es un reflejo de la cantidad de glucosa a la que ha estado expuesto el organismo. En este sentido y en el contexto de un estado de hiperglucemia mantenida, existe una tasa de glicación elevada para dichas proteínas, y se ha intentado relacionar el desarrollo de complicaciones crónicas de la diabetes con el estado de glicación de éstas. Aunque la glicación puede afectar en mayor o menor medida a la actividad funcional de la proteína, no se ha demostrado aún que la glicación se relacione directamente con las complicaciones de la enfermedad.

Los factores que afectan de manera más crítica a los niveles de HbA1c son por un lado, la concentración de glucosa, y por otro el tiempo de exposición a ésta por parte de la hemoglobina. Por ejemplo, en situaciones de alto recambio de hematíes, como puede ser una anemia hemolítica, la producción de estos estará aumentada y las cifras de HbA1c se verán disminuidas. Si por el

contrario el recambio de hematíes se encuentra enlentecido. Como en el caso de una policitemia, entonces los niveles de HbA1c estarán aumentados (Graham y col, 1980).

Incrementos en el pH provocan un aumento en el porcentaje de glucosa en estado acíclico (reactivo). También un ambiente más básico incrementa el porcentaje de grupos amino terminales sin cargar, tornándose así más reactivos. Al ser el pKa de la valina N-terminal menor que el de los grupos ϵ -amino, el primero reacciona más rápido para formar la base de Schiff. Si bien para formar dicha base es el pKa el punto crítico, el microentorno es crucial para la reordenación de Amadori, viéndose favorecida por catálisis local ácido-base.

La presencia de difosfoglicerato cargado negativamente cerca de la valina del extremo N-terminal de la cadena beta de la hemoglobina promueve la catálisis de la reacción de Amadori, haciendo que aumente la reactividad de este grupo alfa-amino. Por otro lado la valina del extremo N-terminal de las cadenas alfa de la hemoglobina se encuentra glicada en un décimo con respecto a las cadenas beta. La variación interindividual de los niveles de HbA1c pudiera deberse a niveles elevados de difosfoglicerato intraeritrocitario.

2.2.5.1 PRODUCTOS FINALES DE LA GLICOSILACIÓN AVANZADA

La formación del producto de Amadori es el primer paso en la reacción de Maillard o de “borncado”, se denomina de esta forma ya que se observó que si los aminoácidos eran calentados

en presencia de azúcares reductores, desarrollaban un color amarillo-marrón.

El producto de Amadori puede sufrir deshidrataciones y reordenaciones adicionales. Puede fragmentarse espontáneamente, liberando compuestos reactivos como las deoxiglucosonas. Éstas podrán reaccionar a continuación con los grupos amino de las proteínas para formar enlaces cruzados intraproteicos denominados productos finales de glicación avanzada.

Los productos finales de la glicación avanzada son compuestos proteicos o lipídicos glicosilados no enzimáticamente y oxidados tras su exposición a aldosas. Pueden formarse bien por condensación de dos productos de Amadori o bien por la reacción de las desoxiglucosonas con el producto de Amadori. Son irreversibles y se acumulan a lo largo de la vida de la proteína. Están implicados en el desarrollo de las complicaciones macrovasculares y microvasculares de la diabetes. También pueden modificar la acción de algunas hormonas, citoquinas y radicales libres, así como modificar la función de algunas proteínas intracelulares, incluyendo proteínas reguladoras de la transcripción génica. Además, los productos finales de la glicación avanzada pueden modificar la estructura de la matriz extracelular y activando así la producción de citoquinas proinflamatorias y factores de crecimiento que explican en parte la patología vascular.

2.2.5.2 USO ACTUAL DE LA HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN LA DIABETES MELLITUS

Actualmente la hemoglobina glicosilada se utiliza de forma rutinaria y totalmente extendida en todo el mundo para la monitorización del estado glucémico a largo plazo de los pacientes tanto con diabetes tipo 1 como tipo 2. La importancia de la hemoglobina glicosilada en el control de la diabetes fue reconocida en el año 1989, cuando la Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomendó el uso de dos medidas anuales de hemoglobina glicosilada para realizar el seguimiento de la patología.

Dado que el promedio de vida de un eritrocito es de 120 días, el análisis del porcentaje de hemoglobina glicosilada ofrece información sobre el nivel de glucosa en sangre en un período previo de tres meses aproximadamente. Esta evaluación tiene una clara ventaja sobre el análisis directo de la glucosa debido a que la medición de hemoglobina glicosilada está exenta de las amplias fluctuaciones que se observan durante el análisis de glucosa en sangre. Estas variaciones en glucemia dependen de diversos factores, como el momento del día, el estrés, el consumo de alimentos de la actividad física.

Sin embargo, además de informar acerca de la glucemia media que el paciente ha tenido en los últimos tres meses aproximadamente, se trata de una medida del riesgo de padecer complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares relacionadas con la diabetes.

La ADA recomienda unos objetivos en el tratamiento de la hiperglucemia teniendo como base que los niveles de HbA1c deben estar por debajo del 7%, ya que así se minimiza el riesgo de padecer complicaciones microvasculares. Por encima de

estos niveles de HbA1c el riesgo de padecer dichas complicaciones se dispara, y se asume por tanto que no existe un buen control glucémico, recomendando cambios en la actuación terapéutica con valores de HbA1c superiores a 8%. (ADA, 2007).

2.2.6 MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA

Los valores de hemoglobina glicosilada son utilizados para evaluar por largos periodos de glucosa en sangre. La hemoglobina está compuesta por varias fracciones. La Hb1 es la fracción de la hemoglobina glicosilada total, la Hb0 la no glicosilada y la HbA1c la glicosilada particular. Existen varias técnicas utilizadas para medir la fracción de la hemoglobina y los diferentes métodos analíticos detectan varias fracciones de ésta.

2.2.6.1 CROMATOGRAFIA DE COLUMNA: Se ha ubicado como una prueba “obsoleta” ya que presenta problemas de calibración, baja reproducibilidad y en medición de la HbA1c. Además, es dependiente del pH y la temperatura la cual se realiza la prueba. Al principio se utilizaba este método por ser una prueba de fácil acceso, pero hoy en día solo la utilizan laboratorios clínicos de bajo volumen.

2.2.6.2 CROMATOGRAFIA LIQUIDA DE ALTA EFICIENCIA HPLC: utilizada para separar los componentes de una mezcla basándose en diferentes tipos de interacciones químicas entre

las sustancias analizadas y la columna cromatográfica. Consiste en hacer pasar a la hemoglobina glicosilada por una columna cromatográfica (de vidrio) a través de la fase estacionaria, mediante el bombeo de líquido a alta presión a través de la columna. La muestra a analizar es introducida en pequeñas cantidades y sus componentes se retrasan diferencialmente dependiendo de las interacciones físicas o químicas con la fase estacionaria a medida que adelantan por la columna. Su objetivo es aumentar la eficiencia en las separaciones, el tamaño de las partículas de fase fija va disminuyendo hasta llegar al tamaño de un micrón, generando por ende la necesidad de utilizar altas presiones para lograr que fluya la fase móvil. Si bien es un método de referencia, es técnicamente complejo, consume más tiempo y es de mayor costo, por lo que no se usa como rutina en la práctica clínica.

2.2.6.3 MÉTODOS INMUNOLÓGICOS: los métodos inmunológicos utilizan anticuerpos contra una secuencia de aminoácidos que varían de 3 a 8 de la fracción N- terminal de la hemoglobina glicosilada. Tienen como ventaja el que son específicos contra la HbA1c y pueden ser incorporados a los autoanalizadores de química clínica ya sea por métodos de inmunoturbidimetría. En la determinación por esta técnica se cuantifican tanto la hemoglobina total como la HbA1c. para la cuantificación de la hemoglobina total se hemolisa la muestra y la solución se somete a un buffer alcalino de un detergente no iónico, convirtiendo la hemoglobina en hematina y estabilizando la molécula. La hematina torna la solución de un color verde, que

es cuantificado a una longitud de onda de 604 nanómetros (nm). Para la cuantificación de HbA1c, igualmente se debe hemolizar la muestra y se procede con dos pasos elementales:

1) La solución es incubada con micropartículas cubiertas con anticuerpos específicos dirigidos contra la hba1c; esta reacción une un solo anticuerpo a cada sitio de glicosilación presente en la hemoglobina.

2) Una vez terminado este paso se introduce en la solución un hapteno aglutinante que posee varios sitios inmunoreactivos que unirá las micropartículas con anticuerpos que han quedado libres. En este paso se pueden unir varios anticuerpos a una sola molécula de haptenos y darse el fenómeno de aglutinación. La determinación requiere de la cuantificación de la turbidez de la suspensión a una longitud de onda de 700 nm. En este sentido a mayor aglutinación, mayor cantidad de anticuerpos libres y menor cantidad de HbA1c disponible para unir las micropartículas a los anticuerpos, lo anterior como consecuencia de que la HbA1c compite con el hapteno por la unión del anticuerpo.

Otro método es el inmunoanálisis enzimático en donde se utiliza una proteasa para digerir la hemoglobina y producir fructosil-aminoácido que por la acción de una oxidasa produce peróxido de hidrogeno. El principio de la prueba se puede resumir en cuatro pasos básicos:

- 1) Hemolisis: se emplea una solución que permite la lisis de los eritrocitos y la reducción con agentes oxidantes de moléculas interferentes.

- 2) Proteólisis: se somete la muestra a una digestión proteolítica donde las proteínas presentes en la solución, incluida la hemoglobina, liberan aminoácidos y péptidos.
- 3) Reacción enzimática 1: la valina de la hemoglobina que esta glicosilada, es el sustrato de la enzima específica fructosil-valina-oxidasa. En esta reacción se produce peróxido de hidrógeno (H_2O_2).
- 4) Reacción enzimática 2: empleando la enzima peroxidasa de rábano se promueve la producción a partir de H_2O_2 de un cromógeno. La señal emitida por el cromógeno es cuantificada y es proporcional a la concentración de aminoácidos de valina glicosilados presentes en la muestra. La determinación del porcentaje de hemoglobina glicosilada con esta técnica es directa y requiere de una curva estándar. Esta técnica no requiere de la determinación de la hemoglobina total.

2.2.7 TEST DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA ORAL

El test (o prueba) de tolerancia oral a la glucosa, también denominado test (o prueba) de sobrecarga oral de la glucosa, es una prueba médica cuyo objetivo es diagnosticar o excluir la diabetes y cuadros metabólicos relacionados, como la resistencia a la insulina. Consiste en lo siguiente: Después de un ayuno de 10 a 12 horas, se obtiene del sujeto bajo estudio, una muestra de sangre en ayunas para determinar la glucemia (concentración de glucosa en la sangre). De acuerdo con el

criterio del Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes (ECDCCDM], si el valor de glucemia en ayunas es igual o mayor a 126 mg/dl, se diagnostica Diabetes Mellitus y la realización de la prueba está contraindicada, pues se corre el riesgo de provocar un shock hiperglucémico. Si la glucemia en ayunas es menor de 126 mg/dl, entonces se le administra al paciente una carga de glucosa, (75 gramos de glucosa disuelta en 250 miligramos de agua. En realidad, el criterio establece 1.75 gramos de glucosa por kilogramo de peso corporal, hasta un máximo de 75 gramos), y posteriormente, se toman muestras de sangre a intervalos regulares de tiempo, de acuerdo con alguno de los muestreos convencionales: Una muestra cada hora hasta las dos horas (tres muestras), o en el mejor de los casos, una muestra cada 30 minutos hasta las 2 horas (5 muestras). Si la glucemia en la muestra de las dos horas es igual o superior a los 200 mg/dl, se diagnostica Diabetes mellitus, el análisis de la prueba de tolerancia a la glucosa o prueba de tolerancia a la glucosa oral es un examen de laboratorio para verificar la forma como el cuerpo descompone (metaboliza) el azúcar.

Existen personas que no presentan signos ni síntomas, pero que tienen antecedentes heredofamiliares de Diabetes Mellitus, por lo que estas personas son fuertes candidatos para desarrollar esta enfermedad. Si se conoce la dinámica de la glucemia, entonces se pueden tomar las medidas pertinentes (dieta, ejercicio, fármacos, entre otros), y realizar varias Curvas de Tolerancia a la Glucosa Oral de seguimiento, por ejemplo, cada 6 meses, a fin de poder valorar de manera cualitativa y cuantitativa, el comportamiento de la glucemia, lo que, con un tratamiento médico adecuado, permitiría la detección temprana de la DM2, o el retraso en la aparición de la enfermedad.

2.2.8 VALIDEZ Y SEGURIDAD DE UNA PRUEBA DIAGNÓSTICA

La medicina es una ciencia de probabilidades y un arte de manejar la incertidumbre. Dicha incertidumbre se extiende no sólo a las actividades preventivas, terapéuticas y pronósticas sino también a las diagnósticas. En las fases del proceso diagnóstico intervienen la historia clínica, la exploración física y la realización de pruebas complementarias. Cuando existen varias hipótesis diagnósticas, se realizará el diagnóstico diferencial y las pruebas complementarias tratarán de aclarar las dudas existentes. Si solamente hay una sospecha diagnóstica, las pruebas complementarias tratarán de confirmarla. La realización simultánea de varias pruebas complementarias se denomina pruebas complementarias en paralelo y la realización de pruebas complementarias según los resultados de otras previas, se denomina pruebas complementarias en serie. Al realizar pruebas en paralelo aumenta la probabilidad de diagnosticar a un enfermo, pero también aumenta la probabilidad de considerar como enfermo a un sano. El riesgo de la realización de pruebas en serie es no diagnosticar a algunos enfermos. En cambio, pocos sanos serán considerados como enfermos.

Es evidente que una buena prueba diagnóstica es la que ofrece resultados positivos en enfermos y negativos en sanos. Por lo tanto, las condiciones que deben ser exigidas a un test son:

- **Validez:** Es el grado en que un test mide lo que se supone que debe medir. ¿Con que frecuencia el resultado del test es confirmado por procedimientos diagnósticos más complejos y

rigurosos? La sensibilidad y la especificidad de un test son medidas de su validez.

- **Reproductividad:** es la capacidad del test para ofrecer los mismos resultados cuando se repite su aplicación en circunstancias similares. La variabilidad biológica del hecho observado, la introducida por el propio observador y la derivada del propio test, determinan su reproductividad.
- **Seguridad:** La seguridad viene determinada por el valor predictivo de un resultado positivo o negativo. ¿Con que seguridad un test predecirá la presencia o ausencia de enfermedad? Ante un resultado positivo de un test ¿qué probabilidad existe de que este resultado indique presencia de la enfermedad? Veremos posteriormente que esta probabilidad está muy influenciada por la prevalencia de la patología.

2.2.8.1 SENSIBILIDAD

Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo. La sensibilidad es, por lo tanto, la capacidad del test para detectar la enfermedad.

Cuando los datos obtenidos a partir de una muestra de pacientes se clasifican en una tabla, es fácil estimar a partir de ella la sensibilidad como la proporción de pacientes enfermos

que obtuvieron un resultado positivo en la prueba diagnóstica.
Es decir:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN}$$

2.2.8.2 ESPECIFICIDAD

Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo. En otras palabras, se puede definir la especificidad como la capacidad para detectar a los sanos. A partir de una tabla, la especificidad se estimaría como:

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP}$$

2.2.8.3 VALOR PREDICTIVO POSITIVO

Es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test. El valor predictivo positivo puede estimarse, por tanto, a partir de la proporción de pacientes con un resultado positivo en la prueba que finalmente resultaron estar enfermos:

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$$

2.2.8.4 VALOR PREDICTIVO NEGATIVO

Es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano. Se estima dividiendo el número de verdaderos negativos entre el total de pacientes con un resultado negativo en la prueba:

$$VPN = \frac{VN}{FN + VN}$$

2.2.8.5 RAZONES DE PROBABILIDAD

Queda claro pues cómo la prevalencia es un factor determinante en los valores predictivos de un test. Por lo tanto, éstos, no pueden ser utilizados como índices a la hora de comparar dos métodos diagnósticos diferentes, ni tampoco a la hora de extrapolar los resultados de otros estudios a datos propios. Por ello, resulta necesario determinar otros índices de valoración que sean a la vez clínicamente útiles y no dependan de la prevalencia de la enfermedad en la población a estudiar. Así, además de los conceptos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos, se suele hablar del concepto de razón de verosimilitudes, razón de probabilidad, o cociente de probabilidades. Estos miden cuánto más probable es un resultado concreto (positivo o negativo) según la presencia o ausencia de enfermedad:

2.2.8.6 RAZÓN DE VEROSIMILITUDES POSITIVA O COCIENTE DE PROBABILIDADES POSITIVO: se calcula dividiendo la probabilidad de un resultado positivo en los pacientes enfermos entre la probabilidad de un resultado positivo entre los sanos. Es, en definitiva, el cociente entre la fracción de verdaderos positivos (sensibilidad) y la fracción de falsos positivos (1-especificidad):

$$RV+ = \frac{\text{Sensibilidad}}{1 - \text{Especificidad}}$$

2.2.8.2 RAZÓN DE VEROSIMILITUDES NEGATIVA O COCIENTE DE PROBABILIDADES NEGATIVO: se calcula dividiendo la probabilidad de un resultado negativo en presencia de enfermedad entre la probabilidad de un resultado negativo en ausencia de la misma. Se calcula, por lo tanto, como el cociente entre la fracción de falsos negativos (1-sensibilidad) y la fracción de verdaderos negativos (especificidad):

$$RV- = \frac{1 - \text{Sensibilidad}}{\text{Especificidad}}$$

CAPITULO III: HIPÓTESIS, VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES.

3.1 HIPÓTESIS

El Test de Hemoglobina Glicosilada es válido como prueba de diagnóstico en pacientes ambulatorios con sospecha clínica de diabetes mellitus tipo II del hospital III Yanahuara Arequipa, enero-2016

3.2 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	INDICADOR	CATEGORIZACIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN
Valor Diagnóstico	Validez Seguridad Razones de probabilidad	Sensibilidad Especificidad Valor predictivo positivo Valor predictivo negativo Cociente de probabilidades positivo Cociente de probabilidades negativo Curva ROC	Categórico Nominal Politómico
Hemoglobina Glicosilada	Valor Porcentual	Mayor a 6.5% Menor a 6.5%	Categórico Ordinal Dicotómico
Diabetes	TTGO	Mayor a 200 mg/dl Menor a 200 mg/dl	Categórico Ordinal Dicotómico
Genero	Genotipo	Femenino Masculino	Categórico Nominal Dicotómico
Edad	Años	[28 a 37> años [38 a 46> años [47 a 55> años [55 a 64] años	Numérico Intervalo Discreta

CAPITULO IV: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

4.1 Diseño: No experimental, epidemiológico, analítico.

4.1.1 Tipo de investigación:

Observacional. - estudios sin intervención del investigador
Prospectivo. - Utilizan datos o mediciones que se obtienen en el momento, es decir se observa a la medida que suceden los hechos.

Transversal. - estudios con una sola medición de la variable de estudio.

Analítico. - estudios que presentan más de una variable de estudio.

4.1.2 Nivel de investigación: Relacional

4.1.3 Enfoque: El enfoque es de tipo cuantitativo, ya que se utilizarán datos numéricos de ambas pruebas, y el análisis se dirigirá a lograr descripciones y asociaciones detalladas de los resultados de la comparación de ambos métodos para el diagnóstico de la diabetes mellitus tipo II.

4.2 Ámbito de estudio:

El Hospital III Yanahuara, inaugurado el 14 de agosto en el año 1996, brinda sus servicios a 180 mil asegurados arequipeños en consulta externa y hospitalización, así como en los servicios de ayuda diagnóstica, farmacia y laboratorio. Recientemente, se ha ampliado el Servicio de Cirugía,

mediante la construcción de 2 nuevas salas, por lo que ahora se cuenta con un total de 6 salas de cirugía, lo que permite mejorar la calidad de la atención a los pacientes. Además, se ha incrementado el número de camas de hospitalización, que actualmente llega a 168, entre otras mejoras. Para este estudio se tomaron datos de todos los pacientes con sospecha de diabetes mellitus tipo 2 que llegaron al servicio de laboratorio clínico, que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

4.3 Población y muestra: En este estudio no es necesario precisar muestra ya que se trabajará con todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

4.3.1 Criterios de inclusión: Se incluyen todos los pacientes mayores de 30 años que acuden al servicio de laboratorio clínico con sospecha de diabetes.

4.3.2 Criterios de exclusión: No se toman en cuenta los pacientes que cumplan los siguientes criterios:

- Pacientes anémicos o policitémicos.
- Pacientes que reciban medicación (metformina).
- Pacientes menores de 28 años.
- Mujeres embarazadas.
- Hemoglobina mayor a 15mg/dl.

4.4 Instrumento de recolección de datos:

a) Ficha de recolección de datos

La ficha de recolección de datos será para registrar los valores de hemoglobina glicosilada, las concentraciones de glucosa durante el test de tolerancia a la glucosa oral para su comparación, y otros datos de interés para la realización del proyecto.

ANEXO 1

CAPITULO V: PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS DE DATOS

Se obtuvo la autorización de parte del jefe de servicio de laboratorio clínico del hospital III Yanahuara, Dr. Cesar Chavez Lopez en la ciudad de Arequipa, donde en el mes de enero tuvo una afluencia de 100 pacientes con sospecha de diabetes para la realización del test de tolerancia a la glucosa oral, a la vez se realiza a los que cumplen con los criterios de inclusión, el dosaje de HbA1c, y se aplica la entrevista a los pacientes y la ficha de recolección de datos.

Las mediciones de ambos analitos (glucosa y hemoglobina glicosilada) se realizaron por el equipo automatizado de bioquímica cobas c501. Para glucosa bajo el método de glucosa oxidasa y para la medición de hemoglobina glicosilada bajo el método de turbidimetria.

Se utiliza una matriz de base de datos y se somete al programa estadístico SPSS statistics y se aplica pruebas estadísticas.

CAPITULO VI: RESULTADOS

6.1 RESULTADOS

PRUEBA DE HIPÓTESIS

1. Planteamiento de hipótesis

H₀: El Test de Hemoglobina Glicosilada no es válido como prueba de diagnóstico en pacientes ambulatorios con sospecha clínica de diabetes mellitus tipo II del hospital III Yanahuara Arequipa, enero-2016

H₁: El Test de Hemoglobina Glicosilada es válido como prueba de diagnóstico en pacientes ambulatorios con sospecha clínica de diabetes mellitus tipo II del hospital III Yanahuara Arequipa, enero-2016

2. Nivel de significancia

Alfa = 1% = 0,01

3. Estadístico de prueba

Índice Kappa de Cohen

4. Estimación del p-valor

p-valor = $1,0156^{-19} = 0,000\%$ **Índice Kappa = 0,90458 = 90,46%**

5. Toma de decisiones

Se rechaza la hipótesis nula, por lo tanto, se acepta la hipótesis alterna que es la hipótesis del investigador:

H₁: El Test de Hemoglobina Glicosilada es válido como prueba de diagnóstico en pacientes ambulatorios con sospecha clínica de diabetes mellitus tipo II del hospital III Yanahuara Arequipa, enero-2016

Interpretación del índice Kappa

Existe excelente concordancia para las mediciones del test de hemoglobina glicosilada y el test de tolerancia oral a la glucosa (Kappa = 0,90458).

***Valoración del coeficiente de Kappa de Cohen.**

Coeficiente kappa	Fuerza de la concordancia
0,00	Pobre (<i>Poor</i>)
0,01 - 0,20	Leve (<i>Slight</i>)
0,21 - 0,40	Aceptable (<i>Fair</i>)
0,41 - 0,60	Moderada (<i>Moderate</i>)
0,61 - 0,80	Considerable (<i>Substantial</i>)
0,81 - 1,00	Casi perfecta (<i>Almost perfect</i>)

Fuente: IBM SPSS Statistics versión 22.0

TABLA N°1: Tabla de frecuencias por sexo.

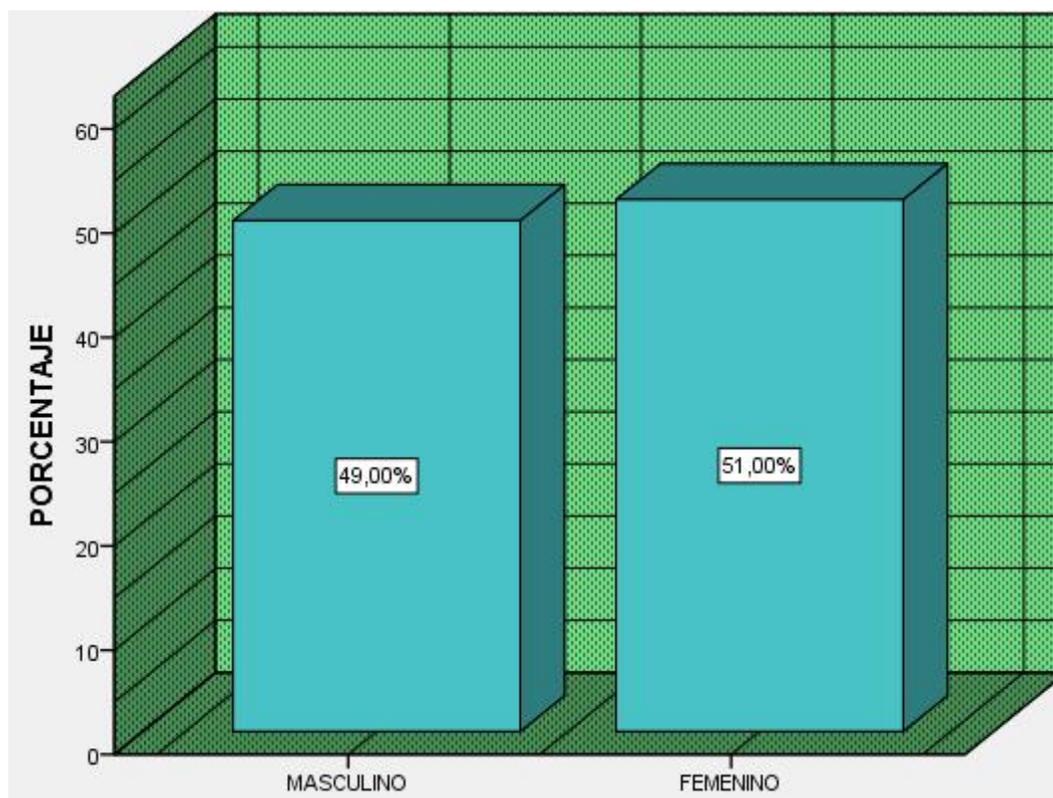
	Frecuencia	Porcentaje
MASCULINO	49	49,0
FEMENINO	51	51,0
Total	100	100,0

Fuente: elaboración propia

Descripción

En la presente tabla se representa el total de pacientes a estudiar clasificados por sexo, donde el 49% de los pacientes son de sexo masculino y el 51% pacientes del sexo femenino.

GRÁFICO N°1: Gráfico de frecuencias por sexo.



*Corresponde a los datos de la Tabla N°1.

Fuente: elaboración propia

TABLA N° 2: Tabla de frecuencias por edad.

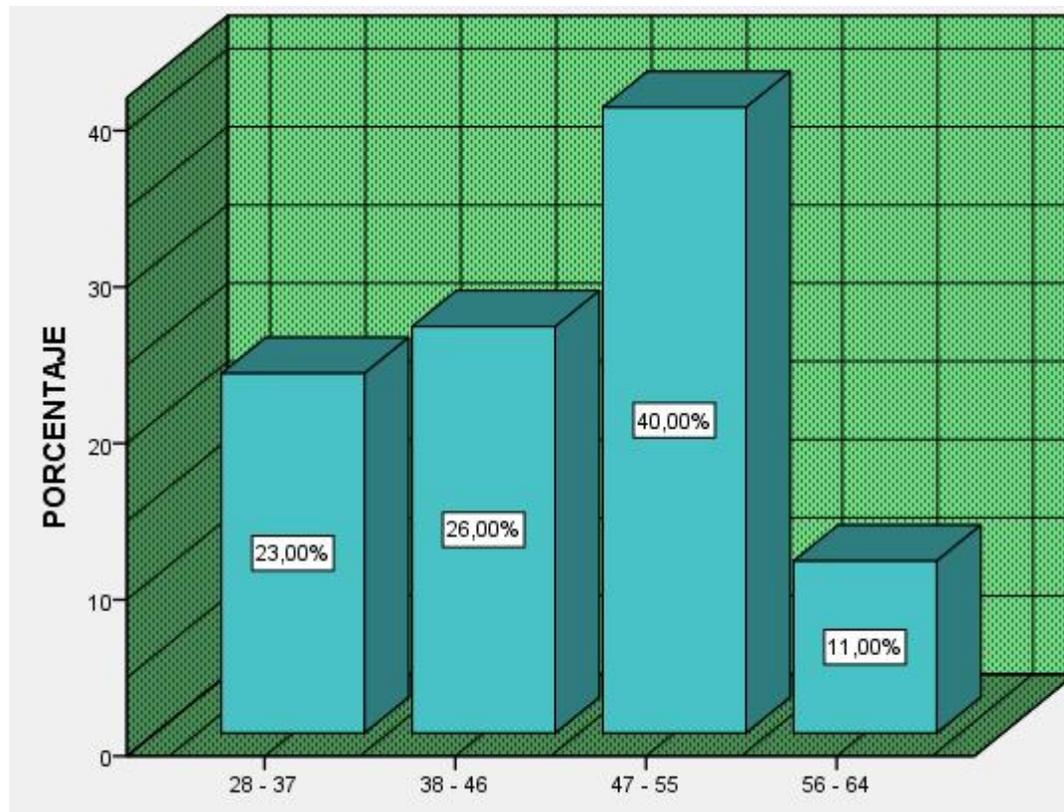
	Frecuencia	Porcentaje
28 - 37	23	23,0
38 - 46	26	26,0
47 - 55	40	40,0
56 - 64	11	11,0
Total	100	100,0

Fuente: elaboración propia

Descripción

En la tabla se aprecian los distintos grupos etarios y el porcentaje que corresponde a cada uno de ellos respecto al total de pacientes estudiados.

GRÁFICO N°2: Gráfico de frecuencias por edad.



*Corresponde a los datos de la Tabla N°2.

Fuente: elaboración propia

TABLA N° 3: Tabla de frecuencias de diabetes por el Test de tolerancia a la glucosa oral (TTGO)

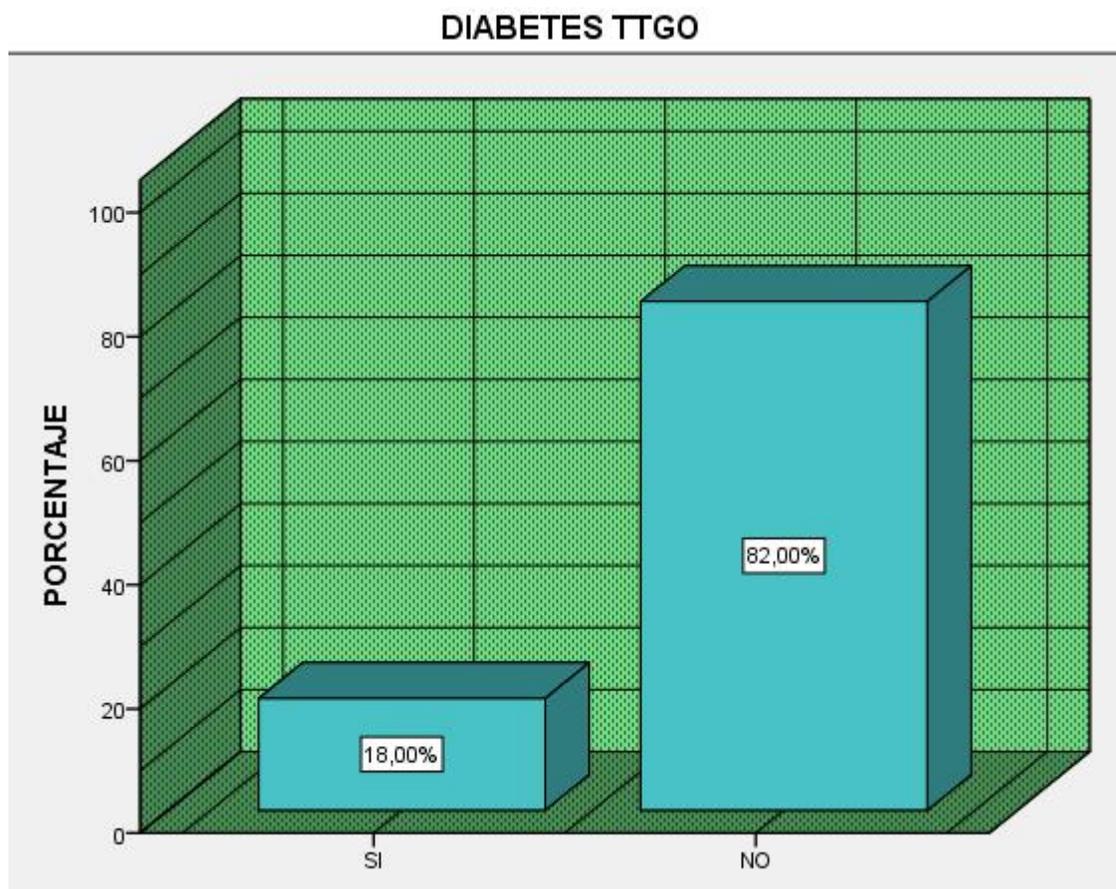
	Frecuencia	Porcentaje
CON DIABETES	18	18,0
SIN DIABETES	82	82,0
Total	100	100,0

Fuente: elaboración propia

Descripción

En la tabla N°3 se muestran a los pacientes con diabetes y sin diabetes evaluados por el Test de tolerancia a la glucosa oral (TTGO).

GRÁFICO N°3: Gráfico de frecuencias del test de tolerancia a la glucosa oral (TTGO)



*Corresponde a los datos de la Tabla N°3.

Fuente: elaboración propia

TABLA N° 4: Tabla de frecuencia de diabetes por el test de Hemoglobina glicosilada (HbA1c) utilizando el punto de Corte de 6.5%.

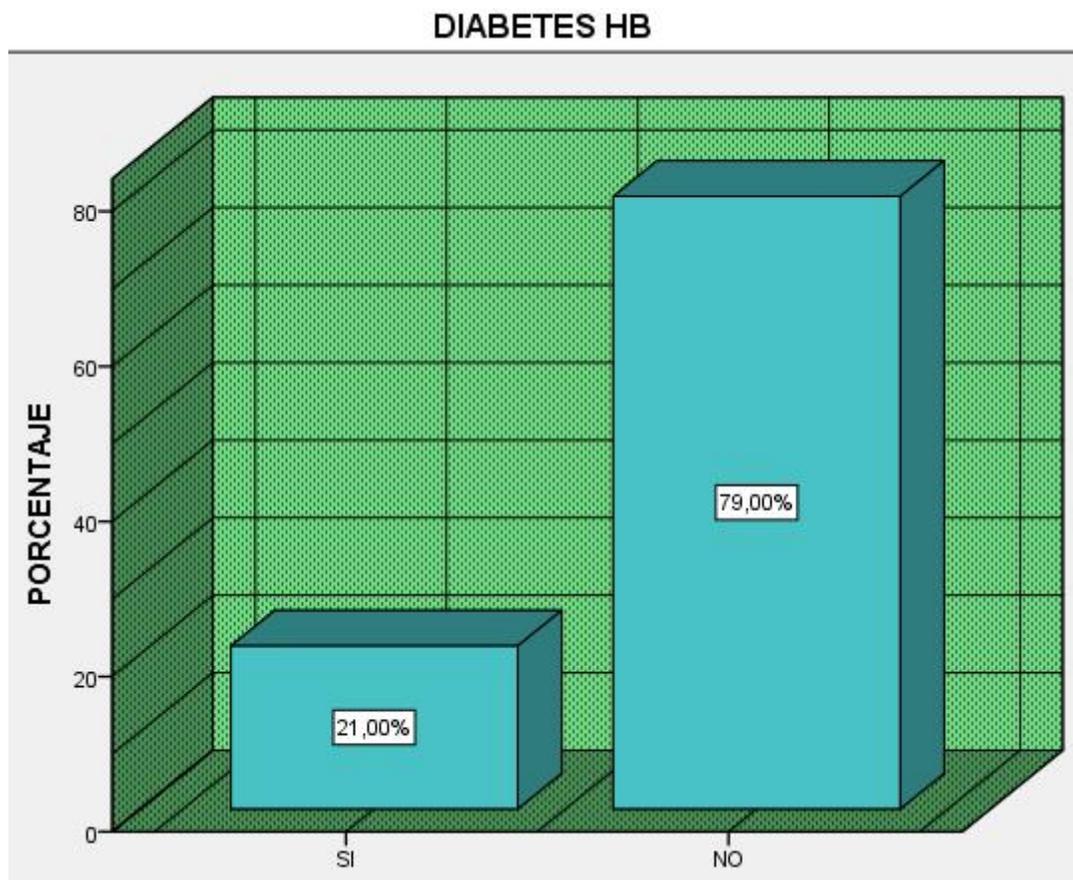
	Frecuencia	Porcentaje
CON DIABETES	21	21,0
SIN DIABETES	79	79,0
Total	100	100,0

Fuente: elaboración propia

Descripción

En la tabla N°4 se observan los pacientes con y sin diabetes evaluados con el test de Hemoglobina glicosilada utilizando el punto de corte recomendado por la OMS de 6.5%.

GRÁFICO N°4: Gráfico de frecuencias de diabetes con el test de hemoglobina glicosilada (hba1c)



*Corresponde a los datos de la Tabla N°4.

Fuente: elaboración propia

TABLA N° 5: Tabla de frecuencias de diabetes con el TTGO y edad.

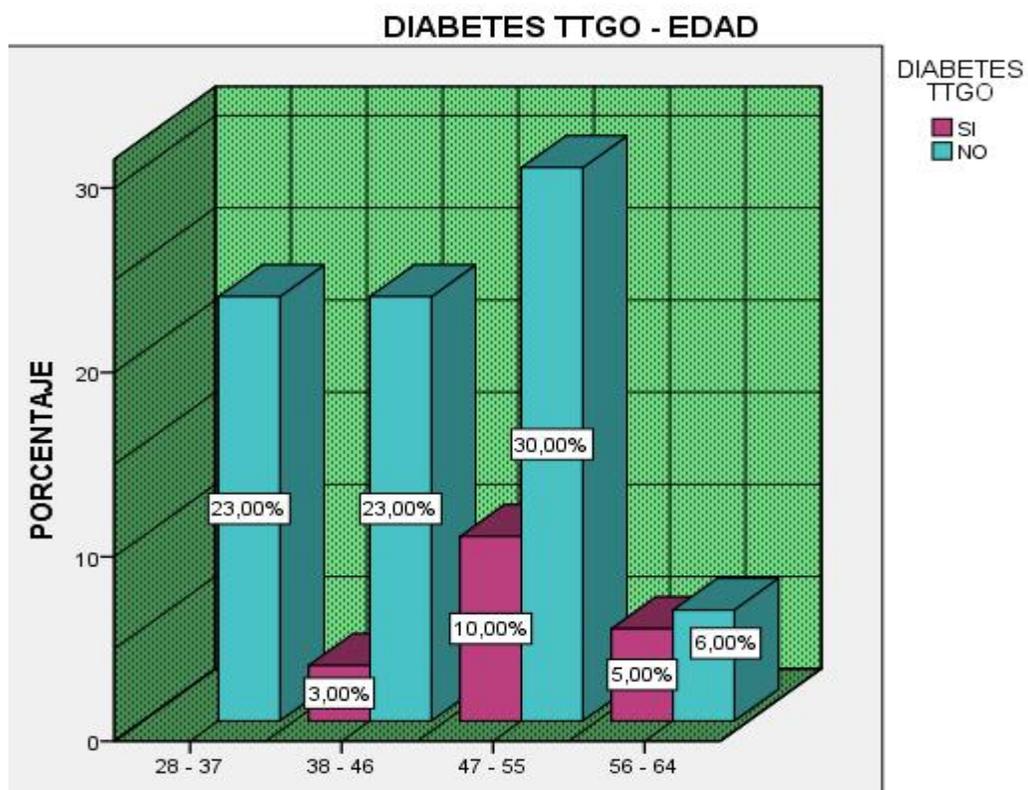
EDAD		DIABETES TTGO		Total
		SI	NO	
28 - 37	Recuento	0	23	23
	% dentro de DIABETES TTGO	0,0%	28,0%	23,0%
38 - 46	Recuento	3	23	26
	% dentro de DIABETES TTGO	16,7%	28,0%	26,0%
47 - 55	Recuento	10	30	40
	% dentro de DIABETES TTGO	55,6%	36,6%	40,0%
56 - 64	Recuento	5	6	11
	% dentro de DIABETES TTGO	27,8%	7,3%	11,0%
TOTAL	Recuento	18	82	100
	% dentro de DIABETES TTGO	100,0%	100,0%	100,0%

Fuente: elaboración propia

Descripción

En la presente tabla cruzada se representan los datos de pacientes con y sin diabetes siendo evaluados con el TTGO y relacionados con los grupos etarios en donde en el primer grupo (28 a 37 años) no se encontraron diabéticos; en el grupo de 38 a 46 años se encuentran 16.7% de diabéticos; en el grupo de 47 a 55 años se encuentra el 55.6% de pacientes diabéticos; en el grupo de 56 a 64 años se encuentra el 27.8% de diabéticos.

GRAFICO N° 5: Frecuencias de diabetes con el TTGO y edad.



*Corresponde a los datos de la Tabla N°5.

Fuente: elaboración propia

TABLA N° 6: Tabla cruzada Diabetes evaluado con el Test de tolerancia a la glucosa oral y sexo.

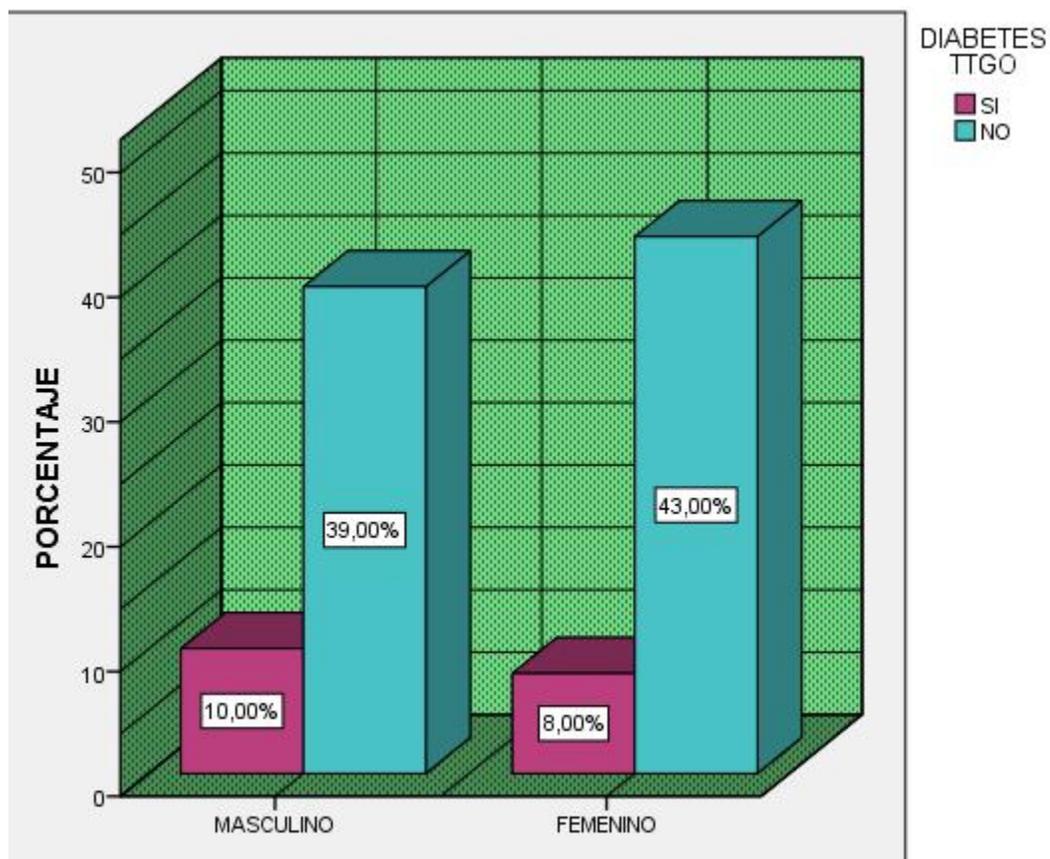
			DIABETES TTGO		Total
			SI	NO	
SEXO	MASCULINO	Recuento	10	39	49
		% dentro de DIABETES TTGO	55,6%	47,6%	49,0%
	FEMENINO	Recuento	8	43	51
		% dentro de DIABETES TTGO	44,4%	52,4%	51,0%
Total		Recuento	18	82	100
		% dentro de DIABETES TTGO	100,0%	100,0%	100,0%

Fuente: elaboración propia

Descripción

En la tabla N°6 se presenta la cantidad de pacientes evaluados por el test de tolerancia a la glucosa oral clasificados por sexo. En donde se encontraron 10 pacientes diabéticos del sexo masculino, y 8 pacientes con diabetes del sexo femenino. En total solo el 18% de la población evaluada con el TTGO tiene diabetes.

GRAFICO N°6: Diabetes evaluado con el Test de tolerancia a la glucosa oral y sexo.



*Corresponde a los datos de la Tabla N°6.

Fuente: elaboración propia

TABLA N°7: Tabla cruzada diabetes HbA1c con el punto de corte 6.5% y edad.

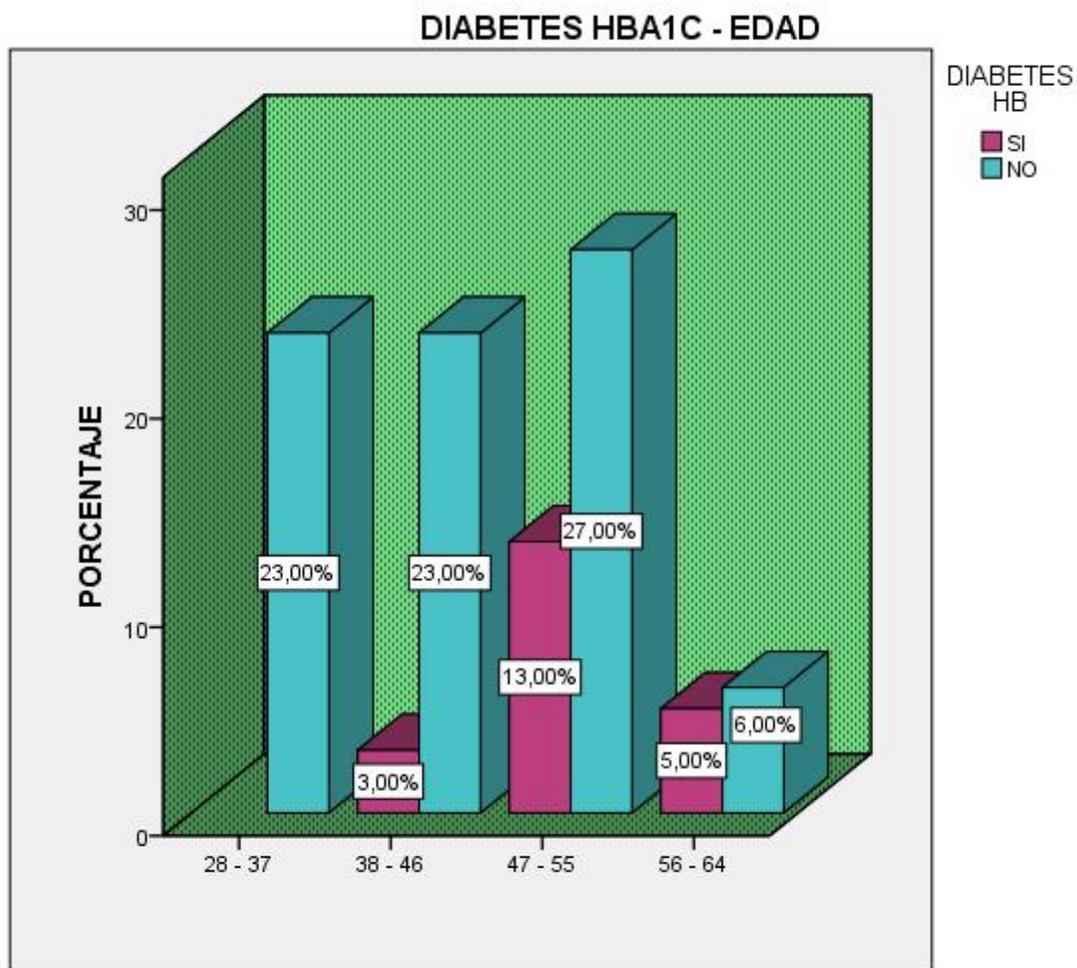
			DIABETES HB		Total	
			SI	NO		
EDAD	28 - 37	Recuento	0	23	23	
		% dentro de DIABETES HbA1c	0,0%	29,1%	23,0%	
	38 - 46	Recuento	3	23	26	
		% dentro de DIABETES HbA1c	14,3%	29,1%	26,0%	
	47 - 55	Recuento	13	27	40	
		% dentro de DIABETES HbA1c	61,9%	34,2%	40,0%	
	56 - 64	Recuento	5	6	11	
		% dentro de DIABETES HbA1c	23,8%	7,6%	11,0%	
	Total		Recuento	21	79	100
			% dentro de DIABETES HbA1c	100,0%	100,0%	100,0%

Fuente: elaboración propia

Descripción

En la siguiente tabla se representa la tabulación cruzada de los distintos grupos etarios con la presencia o no de diabetes teniendo en cuenta el valor diagnóstico recomendado por la Asociación Americana de Diabetes de 6.5% para el test de hemoglobina glicosilada. Se encontraron 3 diabéticos en el grupo de 38 a 46 años, 13 diabéticos en el grupo de 47 a 55 años y 5 diabéticos en el grupo de 56 a 64 años.

GRAFICO N°7: Diabetes HbA1c con el punto corte de 6.5% y edad



*Corresponde a los datos de la Tabla N°7.

Fuente: elaboración propia

TABLA N°8: Tabla cruzada sexo y diabetes por HbA1c utilizando el punto de corte 6.5%.

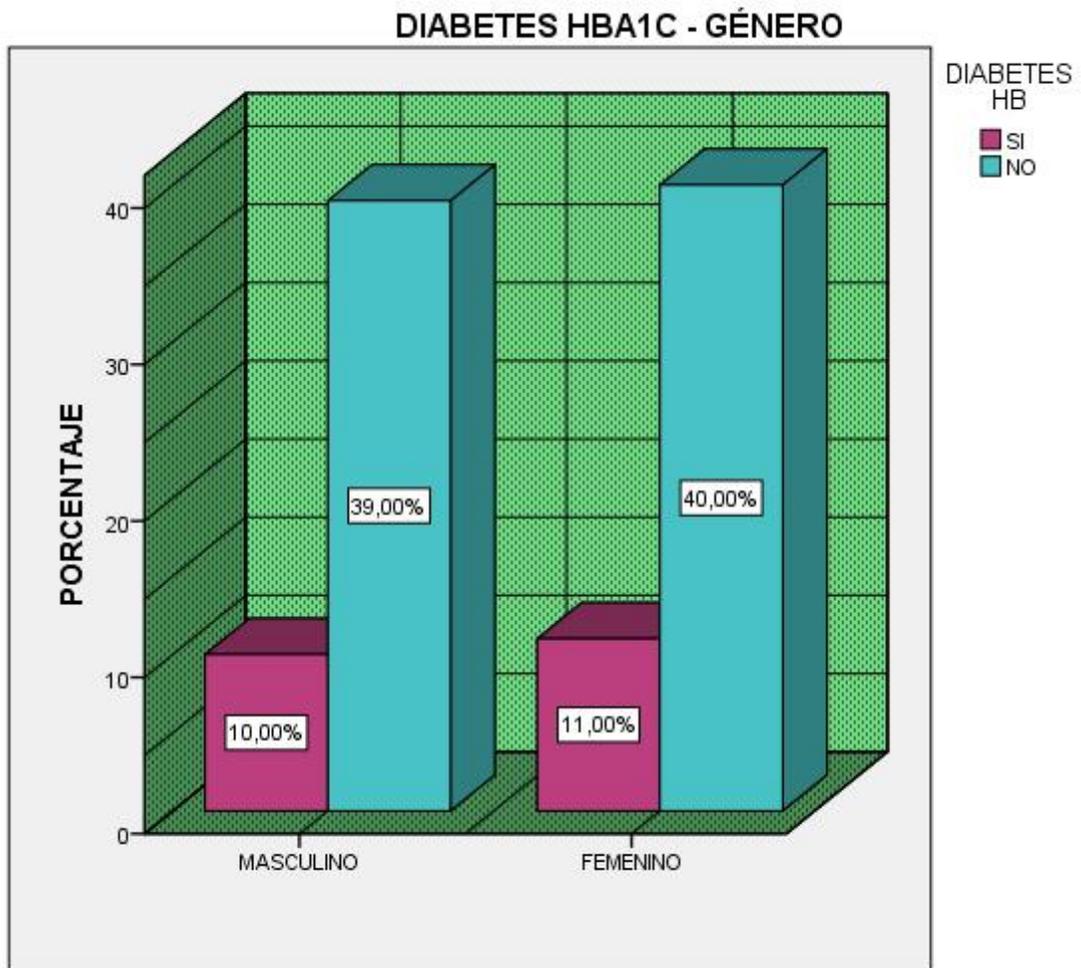
			DIABETES HbA1c		Total
			SI	NO	
SEXO	MASCULINO	Recuento	10	39	49
		% dentro de DIABETES HbA1c	47,6%	49,4%	49,0%
	FEMENINO	Recuento	11	40	51
		% dentro de DIABETES HbA1c	52,4%	50,6%	51,0%
Total		Recuento	21	79	100
		% dentro de DIABETES HbA1c	100,0%	100,0%	100,0%

Fuente: elaboración propia

Descripción

En la tabla N° 8 se presentan los pacientes diabéticos y no diabéticos, tomando en cuenta el punto de corte 6.5% clasificados por sexo. Se encontraron 10 pacientes diabéticos del sexo masculino, y 11 pacientes con diabetes del sexo femenino, haciendo un total de 21 pacientes diabéticos evaluados con el test de Hemoglobina glicosilada (HbA1c).

GRAFICO N°8: Diabetes HbA1c y sexo.



*Corresponde a los datos de la Tabla N°8.

Fuente: elaboración propia

TABLA N° 10: Tabulación cruzada de diabetes por HbA1c usando el valor de 6.5% y diabetes por TTGO

			DIABETES TTGO		Total
			SI	NO	
DIABETES HbA1c	SI	Recuento	18	3	21
		% dentro de DIABETES TTGO	100,0%	3,7%	21,0%
	NO	Recuento	0	79	79
		% dentro de DIABETES TTGO	0,0%	96,3%	79,0%
Total		Recuento	18	82	100
		% dentro de DIABETES TTGO	100,0%	100,0%	100,0 %

Fuente: elaboración propia

Descripción

En la tabla N° 10 se aprecia los pacientes diabéticos y no diabéticos con analizados con el test de tolerancia a la glucosa oral y el test de hemoglobina glicosilada en donde se encontraron 18 pacientes con diabetes diagnosticados con el TTGO y 21 pacientes diagnosticados con diabetes con el test de HbA1c usando el punto de corte recomendado por la OMS de 6.5%.

TABLA N° 11: sensibilidad y especificidad del test de Hemoglobina glicosilada con el punto de corte de 6.5%

Prevalencia de diabetes	18%
Pacientes correctamente diagnosticados	97%
SENSIBILIDAD	100%
ESPECIFICIDAD	96.34%
Valor predictivo positivo	85.71%
Valor predictivo negativo	100%
Cociente de probabilidades positivo	27.33
Cociente de probabilidades negativo	0
CHI CUADRADO	1,0156⁻¹⁹

Fuente: elaboración propia

Descripción

En la tabla N° 11 se observa la sensibilidad y especificidad hallada para el punto de corte recomendado por la OMS de 6.5%. Se obtiene buena especificidad y sensibilidad para el test de hemoglobina glicosilada.

TABLA N° 12: Medida de concordancia del test de Hemoglobina glicosilada respecto a una prueba patrón (TTGO)

Medidas simétricas					
		Valor	Error estándar asintótico ^a	Aprox. x. S ^b	Aprox. Sig.
Medida de acuerdo	Kappa	,905	,054	9,087	1,0156E-19
N de casos válidos		100			

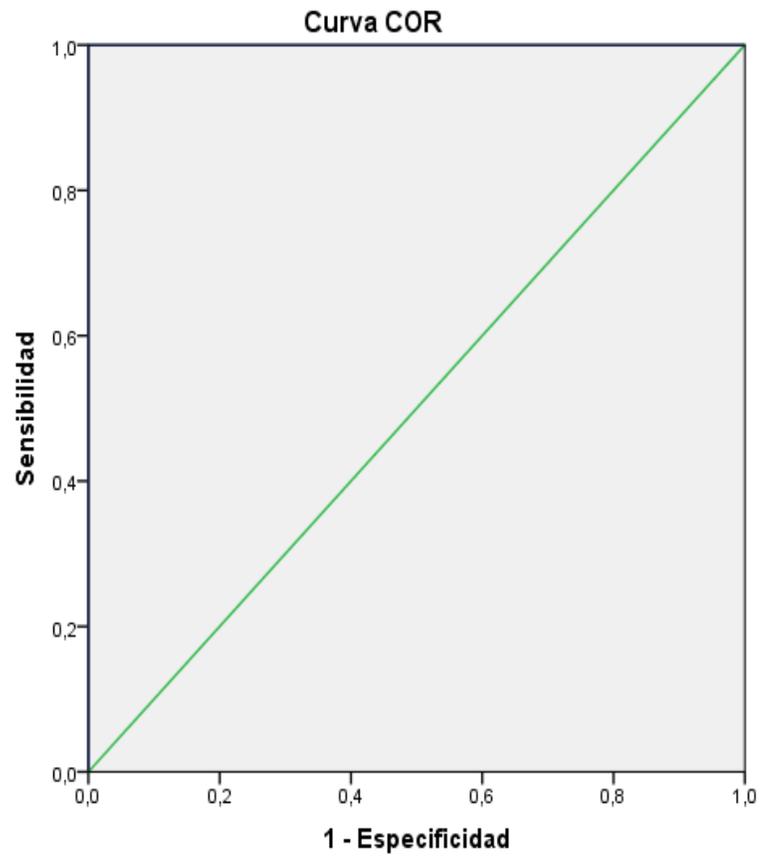
Índice de Kappa de Cohen: 0.905= 90.5% (EXCELENTE)

Fuente: elaboración propia

Descripción

En la tabla N° 12 se observa el índice de kappa de cohen que evalúa la concordancia del test de hemoglobina glicosilada para el punto de corte recomendado por la ADA 6.5%, en comparación con el test de tolerancia a la glucosa oral. Se obtiene un índice de concordancia de 90.5% que lo califica en una excelente concordancia entre ambas pruebas.

GRÁFICO DE CURVA ROC:



Fuente: elaboración propia

Coordenadas de la curva

Variable(s) de resultado de prueba:

HEMOGLOBINA GLICOSILADA

Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	Especificidad
3,800	1,000	1,000
4,900	1,000	,988
5,050	1,000	,878
5,150	1,000	,841
5,250	1,000	,829
5,350	1,000	,805
5,500	1,000	,756
5,650	1,000	,707
5,850	1,000	,683
6,050	1,000	,098
6,130	1,000	,061
6,180	1,000	,049
6,400	1,000	,037
6,700	1,000	,000
6,850	,944	,000
6,950	,889	,000
7,050	,500	,000
7,200	,389	,000
7,650	,333	,000
8,300	,167	,000
9,600	,000	,000

Fuente: SPSS Statistics versión 22.0

Descripción

En el gráfico n°1 se observa la curva ROC para el test de hemoglobina glicosilada, donde se observa la pendiente de la curva muy cercana a 1 que refleja una gran sensibilidad y especificidad para el punto de corte de 6.7% según las coordenadas de la curva.

TABLA N° 13: Tabla de frecuencias de Diabetes con punto de corte 6.7% hallado por curva ROC.

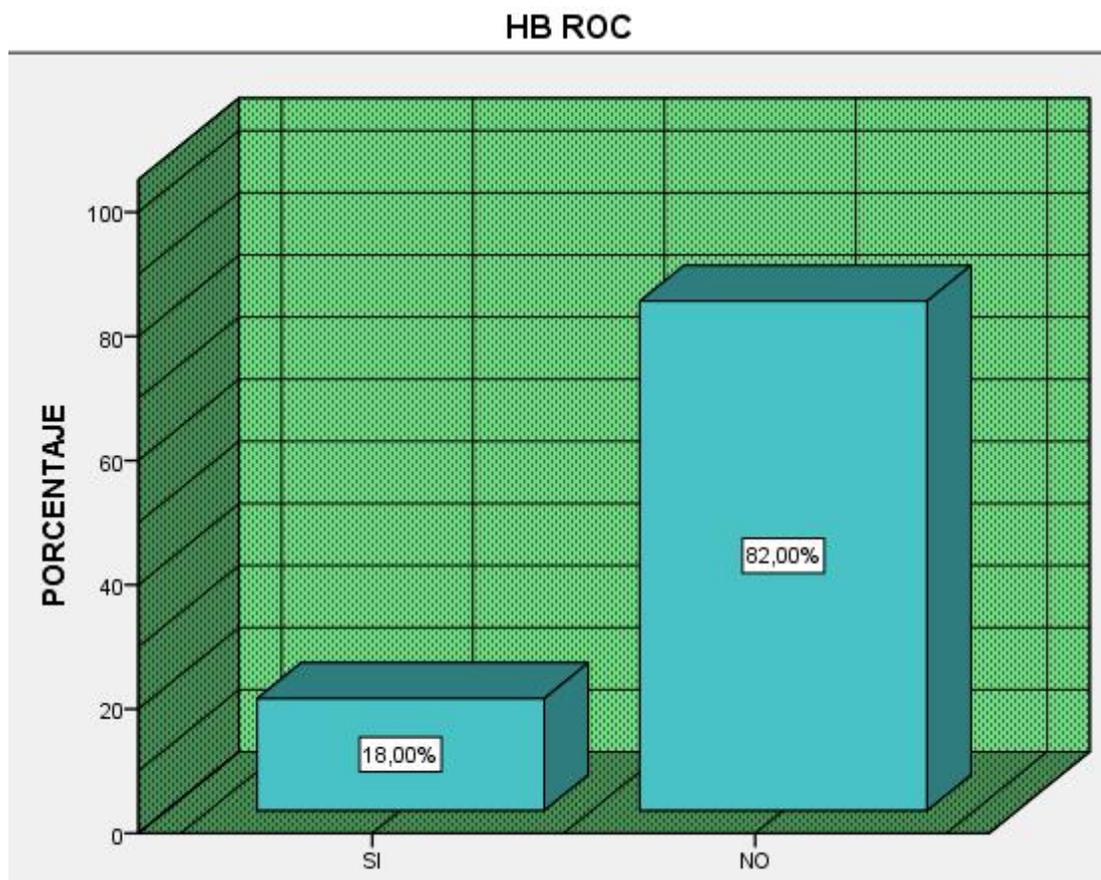
	Frecuencia	Porcentaje
CON DIABETES	18	18,0
SIN DIABETES	82	82,0
Total	100	100,0

Fuente: elaboración propia

Descripción

De la tabla N° 13 se observan a los pacientes con diabetes (18%) y sin diabetes (82%) tomando en cuenta el punto de corte de 6.7% hallado por la curva ROC del test de hemoglobina glicosilada.

GRAFICO N°13: Frecuencias de Diabetes con punto de corte 6.7% hallado por curva ROC.



*Corresponde a los datos de la Tabla N°13.

Fuente: elaboración propia

TABLA N°14: Tabla cruzada de Diabetes por HbA1c con el punto de corte hallado 6.7% y edad.

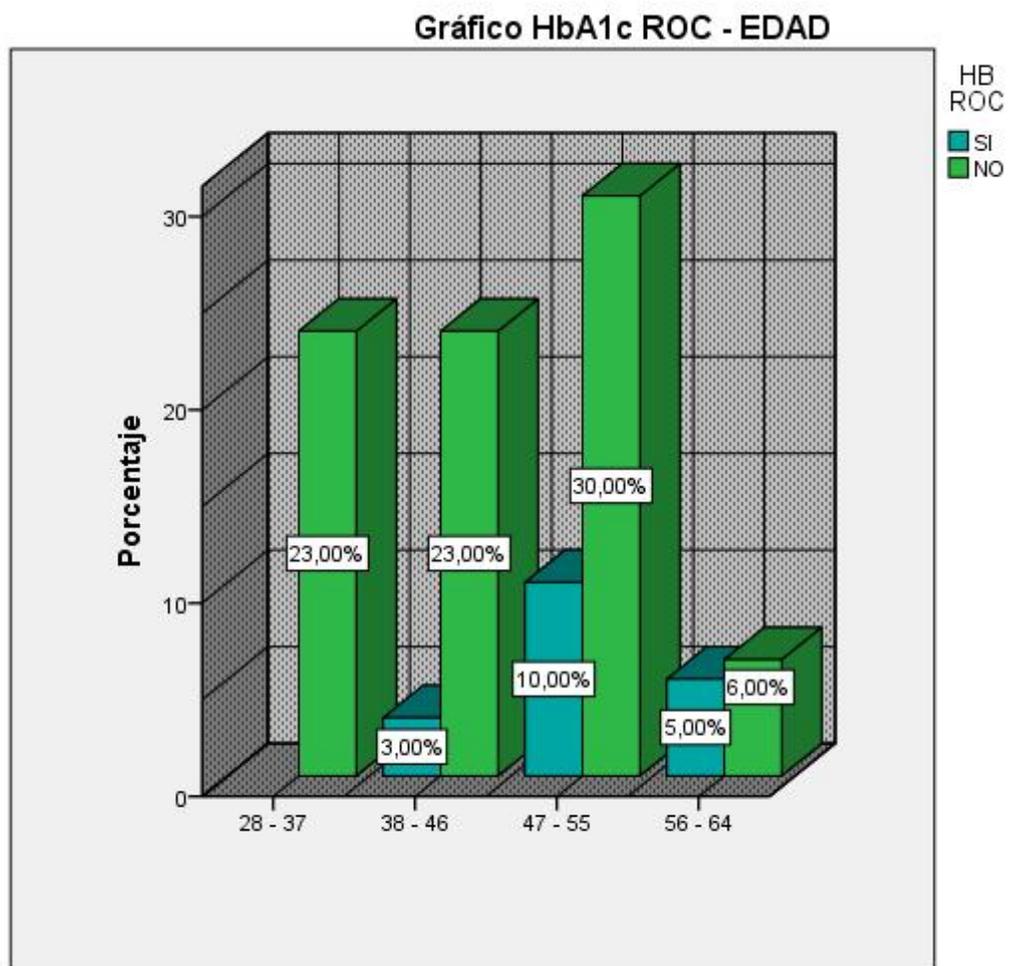
			HB ROC		Total
			SI	NO	
EDAD	28 - 37	Recuento	0	23	23
		% dentro de HB ROC	0,0%	28,0%	23,0%
	38 - 46	Recuento	3	23	26
		% dentro de HB ROC	16,7%	28,0%	26,0%
	47 - 55	Recuento	10	30	40
		% dentro de HB ROC	55,6%	36,6%	40,0%
	56 - 64	Recuento	5	6	11
		% dentro de HB ROC	27,8%	7,3%	11,0%
Total		Recuento	18	82	100
		% dentro de HB ROC	100%	100%	100%

Fuente: elaboración propia

Descripción

En la tabla se observa la distribución cruzada de los pacientes con y sin diabetes clasificados por los diferentes grupos etarios, de acuerdo al punto de corte hallado con curva ROC 6.7%, en donde se encontraron 18 pacesintes diabéticos en total, siendo el 16,7% de diabéticos correspondientes al grupo de 38 a 46 años, el 55,6% corresponde al grupo de 47 a 55 años, y finalmente el 27,8% corresponde al grupo de 56 a 64 años.

GRÁFICO N°14: Gráfico de pacientes con Diabetes hallado por el punto de corte de 6.7% y edad.



*Corresponde a los datos de la Tabla N°14.

Fuente: elaboración propia

TABLA N°15: Tabla cruzada de Diabetes por el punto de corte hallado 6.7% y sexo.

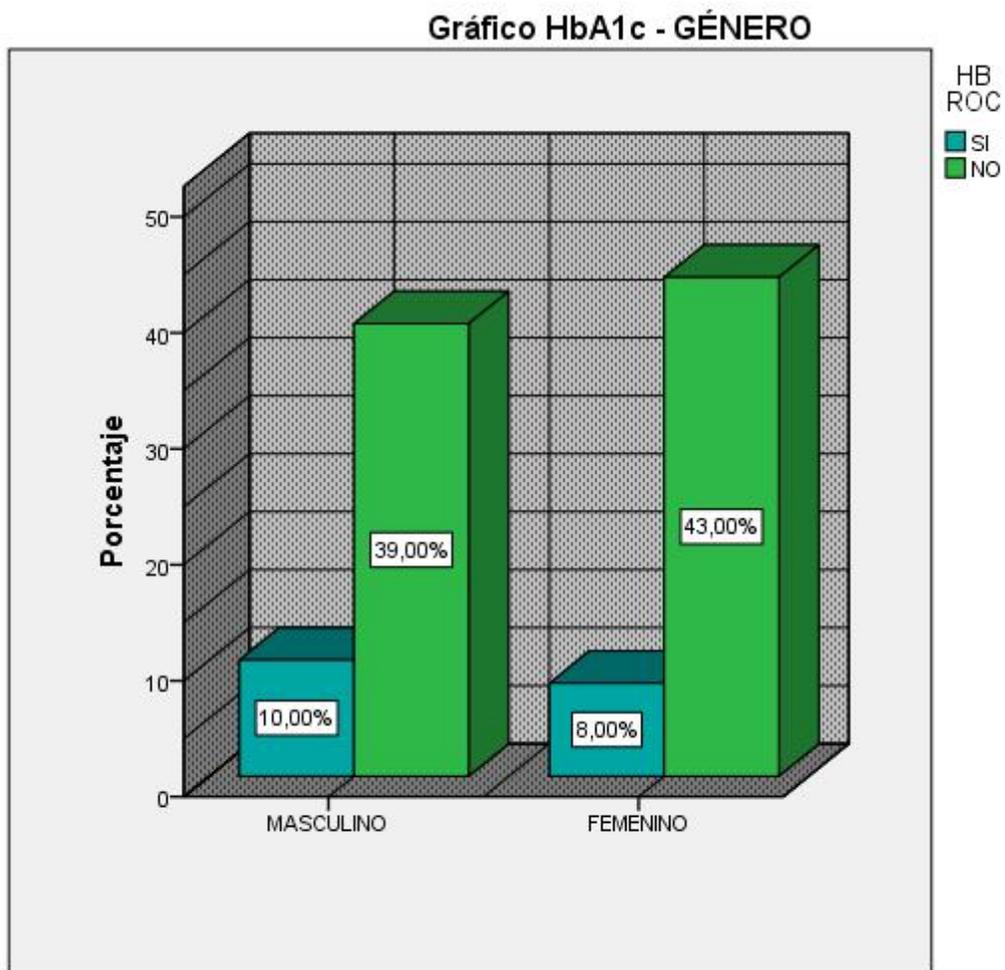
SEXO*HB ROC tabulación cruzada					
			HB ROC		Total
			SI	NO	
SEXO	MASCULINO	Recuento	10	39	49
		% dentro de HB ROC	55,6%	47,6%	49,0%
	FEMENINO	Recuento	8	43	51
		% dentro de HB ROC	44,4%	52,4%	51,0%
Total		Recuento	18	82	100
		% dentro de HB ROC	100,0%	100,0%	100,0%

Fuente: elaboración propia

Descripción

En la Tabla N°15 se observa la distribución de los pacientes diabéticos y no diabéticos tomando en cuenta el punto de corte 6.7% para hemoglobina glicosilada, clasificados por sexo. Se observa que el 55.6% de diabéticos corresponde al sexo masculino y el 44.4% al sexo femenino.

GRÁFICO N°15: Diabetes por el punto de corte de 6.7% y sexo.



*Corresponde a los datos de la Tabla N°15.

Fuente: elaboración propia

TABLA N° 16: Tabla cruzada de diabetes por HbA1c a partir del punto de corte hallado de 6.7% y el test de tolerancia a la glucosa oral.

		DIABETES TTGO		Total
		SI	NO	
HbA1c-ROC SI	Recuento	18	0	18
	% dentro de DIABETES TTGO	100,0%	0,0%	18,0%
HbA1c-ROC NO	Recuento	0	82	82
	% dentro de DIABETES TTGO	0,0%	100,0%	82,0%
Total	Recuento	18	82	100
	% dentro de DIABETES TTGO	100,0%	100,0%	100,0%

Fuente: elaboración propia

Descripción

En la presente tabla se observa la cantidad de pacientes diabéticos y no diabéticos diagnosticados con el test de tolerancia a la glucosa oral t el test de hemoglobina glicosilada. En donde con el TTGO se encontraron 18 pacientes diabéticos y 82 pacientes no diabéticos. Con el test de HbA1c se obtuvo la misma cantidad.

TABLA N° 17: Sensibilidad y especificidad del test de Hemoglobina glicosilada con punto de corte hallado por curva ROC de 6.7%.

Prevalencia de diabetes	18%
Pacientes correctamente diagnosticados	100%
SENSIBILIDAD	100%
ESPECIFICIDAD	100%
Valor predictivo positivo	100%
Valor predictivo negativo	100%
CHI CUADRADO	1,0156⁻²³

Fuente: elaboración propia

Descripción

En la tabla N° 17 se aprecian los valores de sensibilidad y especificidad ambos del 100% para el test de HbA1c siendo mucho mejores para el punto de corte hallado en esta investigación (6.7%) para esta población estudiada.

TABLA N°18: Medida de concordancia del Test de Hemoglobina Glicosilada con punto de corte de 6.7% respecto a una prueba patrón (TTGO).

Medidas simétricas					
		Valor	Error estándar asintótico^a	Aprox . S^b	Aprox. Sig.
MEdida de acuerdo	Kappa	1,000	,000	10,000	1,524E-23
N de casos válidos		100			

Respecto a una prueba patrón (TTGO).

Índice de Kappa de Cohen: 1,00= 100% (EXCELENTE)

Fuente: elaboración propia

Descripción

En la Tabla N°18 se observa el índice de kappa de cohen que evalúa la concordancia entre el test de hemoglobina glicosilada con el punto de corte hallado de 6.7%, en comparación con la prueba patrón TTGO. Se obtiene un índice de concordancia de 100% que califica en una excelente concordancia, casi perfecta, entre ambas pruebas.

6.2 DISCUSIÓN

Los pacientes con los que se trabajó en este estudio fueron un total de 100 de los cuales 49 fueron varones y 51 mujeres. Se clasificaron por grupos etarios ya descritos en la tabla N°2 y se comparó el test de Hemoglobina glicosilada (HbA1c) con el Test de tolerancia a la glucosa oral (TTGO). Se halló el índice de concordancia obteniéndose un 90.5%, una concordancia excelente entre el Test de HbA1c y la prueba patrón (TTGO).

Para mayor validez del estudio se calculó un punto de corte con los datos obtenidos a través de la curva ROC, se obtuvo el punto de corte de 6.7% con una sensibilidad y especificidad del 100%.

Teniendo en cuenta que al clasificar los pacientes por estado glicémico con la prueba HbA1c, con base en el punto de corte recomendado por la OMS (6,7%), se encontró un 18 % de pacientes en el rango de diabetes; mientras que con TTGO se detectaron también 18%; lo que indica que la prueba HbA1c contribuye a identificar el igual de casos de pacientes diabéticos.

En el estudio Comparación de la hemoglobina glucosilada con la prueba de tolerancia oral a la glucosa en una población seleccionada¹² se halló un punto de corte diferente al de esta investigación. Siendo ese de 6.3%, y el de esta investigación de 6.7%. Probablemente la razón de los valores distintos obtenidos se deba a la población estudiada que es diferente, o también a la metodología utilizada para la medición de hemoglobina glicosilada.

Los hallazgos del presente estudio en la evaluación de la HbA1c en comparación con el TTGO, aportan evidencia acerca de la utilidad de la prueba para el tamizaje y diagnóstico de diabetes mellitus en población con sospecha, dado que la evaluación de la prueba se hizo en pacientes a

¹² Vines, Gloria B; Roubicek, Martin; Sanguineti, Alicia Gonzales. Comparacion de la hemoglobina glucosilada con la prueba de tolerancia oral a la glucosa en una poblacion seleccionada. Medicina (B.Aires);58(6):728-32, 1998. Tab.

quienes por orden médica se les había solicitado el TTGO. En el presente estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores promedio de la concentración de HbA1c según género al igual que en el estudio de medición de hemoglobina glicosilada en pacientes diabéticos¹³. Respecto a la edad, se obtiene una mayor cantidad de pacientes con diabetes en el grupo de 47 - 55 años con un 61,9% de diabéticos, tomando en cuenta el punto de corte de 6.7% para HbA1c. En segundo lugar el grupo de 56 a 64 años con un 23,8% de diabéticos. El grupo con menor cantidad de diabéticos fue el de 38 a 46 años con un 14,3% y por último en el grupo de 28 a 37 años no se encontraron diabéticos

En cuanto al valor de referencia para la concentración de glucosa en sangre con base en la prueba HbA1c, la Organización Mundial de la Salud recomienda como punto de corte para diagnóstico de diabetes $\geq 6,5$ %, pero advierte que un valor inferior no excluye diabetes. En un estudio publicado por Maria Isabel Munara Jaramillo y colaboradores¹⁴, en población general, el punto de corte con mejor desempeño para la prueba de HbA1c fue 6,2 %; este hallazgo fue menor al encontrado en pacientes ambulatorios en el presente estudio 6,7%.

Adicionalmente, la concordancia obtenida entre las dos pruebas diagnósticas fue excelente, situación que aunque las dos pruebas miden condiciones diferentes en el tiempo y en la molécula que es objeto de análisis, vemos que no influye en el diagnóstico de diabetes. Por un lado el TTGO mide solo la

¹³ Dr. Rubén Gonzáles Tabares, 2015. Hemoglobina glicosilada para el diagnóstico de diabetes en exámenes médicos preventivos. Rev Cubana Med Mil. vol.44

¹⁴ Maria Isabel Munera Jaramillo. 2011. Hemoglobina glicosilada A1c vs. Glucemia plasmática en ayunas de pacientes ambulatorios de un laboratorio médico. Laboratorio Médico Echevarria, Medellín, Colombia. Rev. Salud Pública 13(6):980-989.

concentración de glucosa en plasma en el momento dado y la HbA1c mide el valor promedio de los últimos dos a tres meses de esta molécula; así mismo, mientras la HbA1c mide la cantidad de glucosa unida a la hemoglobina, el TTGO mide la concentración de este carbohidrato en plasma mediante una reacción enzimática, diferencias que cita las recomendaciones de la asociación americana de diabetes¹⁵

En el Hospital III Yanahuara, la medición de HbA1c hace parte de las pruebas de rutina de laboratorio clínico, pero se usa para el control de pacientes a quienes ya se les ha diagnosticado diabetes. Adicionalmente, el método utilizado en este laboratorio para la cuantificación de la HbA1c está certificado bajo los estándares de la National Glycohemoglobin Standardization Program -NGSP-. Por lo tanto el laboratorio clínico tiene las condiciones que le permiten cumplir con la mayoría de las recomendaciones de la OMS para implementar la HbA1c en el diagnóstico inicial de diabetes.

Los resultados de este estudio permitieron identificar el desempeño de la prueba de HbA1c frente al TTGO en pacientes remitidos para el TTGO, que pudieran ser considerados como población sospechosa de diabetes, así mismo se exploró un punto de corte en el grupo de estudio, para valor diagnóstico (6.7%). Debe tenerse en cuenta que las muestras analizadas en este estudio, eran de pacientes remitidos por el médico tratante para hacerse el TTGO.

La prueba HbA1c presentó valores altos de sensibilidad y especificidad, por lo que su uso rutinario en el diagnóstico de diabetes mellitus puede contribuir a la búsqueda activa y la detección precoz de casos, que aseguren un mejor

¹⁵ José Patricio Anabolón Soto, Dra. Verónica Ramírez Muñoz, TM. Mitzy Celis Morales, Dra. Carmen Gloria Aylwin Herman, Recomendaciones sobre el uso de hemoglobina glicada a1c (hba1c) en el diagnóstico de diabetes mellitus en adultos. Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia. Instituto de Salud Pública de Chile, 2013.

control de los factores de riesgo; se requiere por lo tanto avanzar en la realización de estudios controlados que permitan definir de manera más precisa el comportamiento de la prueba en la población arequipeña.

CONCLUSIONES

1. El valor diagnóstico del test de Hemoglobina glicosilada en pacientes ambulatorios con sospecha clínica de diabetes mellitus tipo 2 es de 6.7%.
2. Se estudiaron un total de 100 pacientes, de los cuales 49% fueron de sexo masculino y 51% de sexo femenino. Los pacientes diabéticos encontrados fueron en total 18% del cual el 10% corresponde a pacientes del sexo masculino, y el 8% a pacientes del sexo femenino.
3. La sensibilidad y especificidad calculada para el test de hemoglobina glicosilada en pacientes ambulatorios con sospecha clínica de diabetes mellitus tipo II fue de 100%, por lo tanto es posible considerarlo como un test válido y confiable para el diagnóstico de diabetes.
4. Al calcular los parámetros de seguridad (valor predictivo positivo y negativo) ambos valores de 100% de seguridad, se concluye que el test de hemoglobina glicosilada aporta valores seguros para diagnóstico de diabetes mellitus tipo II.
5. Luego de construir la curva ROC se halló el punto de corte específico de 6.7% como valor diagnóstico para pacientes ambulatorios con sospecha clínica de diabetes mellitus tipo II en el hospital III Yanahuara.
6. Midiendo la comparación entre el test de tolerancia a la glucosa oral y el Test de hemoglobina glicosilada se obtuvo un valor EXCELENTE (90,5%), por lo tanto el test de hemoglobina glicosilada respecto a la

prueba patrón (TTGO) no tiene variación significativa, por lo que su uso para el diagnóstico de diabetes usando el punto de corte hallado en este estudio (6.7%) y para esta población sospechosa de diabetes, es permitido.

7. Al obtener una concordancia excelente entre el test de tolerancia a la glucosa oral y el test de hemoglobina glicosilada, se puede concluir que el uso del test de hemoglobina glicosilada para esta población sospechosa de diabetes es oportuno y recomendado, tomando en cuenta el punto de corte de 6.7% para fines de diagnóstico.

RECOMENDACIONES

Se recomienda al Hospital III Yanahuara educar a la población acerca de la diabetes y su prevención, para mejorar en la toma de conciencia de la población sobre esta enfermedad.

Se recomienda ampliar el tamaño de la muestra para posteriores estudios del diagnóstico de diabetes con el test de hemoglobina glicosilada.

Se recomienda a los laboratorios, hallar su propio punto de corte para realizar un el diagnóstico de diabetes con el test de hemoglobina glicosilada.

Se recomienda ampliar estudios acerca del comportamiento del test de hemoglobina glicosilada en la población general.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology. Statement on the Use of Hemoglobin A1c for the Diagnosis of Diabetes. *Endocrine Practice*. 2010;16 (2): 155-156.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* (2010); 33 (1): S62 – S69. Citado en
3. Asociación Americana de Diabetes, 2013 Standars of medical Care in Diabetes revista *Diabetes Care* vol. 37.
4. Banegas JR, Ruilope LM. Epidemia de enfermedades metabólicas. Una llamada de atención. *Med Clin [Barc]* (2003); 120: 99-100.
5. José Patricio Anabolón Soto, Dra. Verónica Ramírez Muñoz, TM. Mitzy Celis Morales, BQ. René Gómez Lagos, Dra. Paola Pidal Méndez, Dra. Carmen Gloria Aylwin Herman, Dra. María Cristina Escobar, Dra. Carolina Prieto Castillo, Dra. Cinthya Urquidi B. Recomendaciones sobre el uso de hemoglobina glicada a1c (hba1c) en el diagnóstico de diabetes mellitus en adultos. Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia. Instituto de Salud Pública de Chile, 2013.
6. Comparación de la hemoglobina glucosilada con la prueba de tolerancia oral a la glucosa en una población seleccionada, fuente: *Medicina (B.Aires)*;58(6):728-32, 1998.
7. Conget I. Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(5):528-38.
8. D. Raimundo Goberna Ortiz, La Hemoglobina glicosilada en la intolerancia a la glucosa. Universidad de Sevilla 2008.
9. Dr. Rubén Gonzáles Tabares, 2015. Hemoglobina glucosilada para el diagnóstico de diabetes en exámenes médicos preventivos. *Rev Cubana Med Mil.* vol.44 citado en

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572015000100007

10. Dra. C. Olga Lidia Pereira Despaigne, I MsC. Maricela Silvia Palay, Despaigne, II MsC. Argenis Rodríguez Cascaret, III MsC. Rafael Manuel Neyra Barros III y Dra. Maria de los Angeles Chia Mena, Hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus, Santiago de Cuba, citado MEDISAN 2015; 19(4):555.
11. Dra. C. Olga Lidia Pereira Despaigne. 2015. Hemoglobina glicosilada en pacientes con diabetes mellitus. Hospital General Docente “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso” Santiago de Cuba. Medisan; 19(4):555.
12. Edgar Acosta Garcia, 2012. Obesidad, tejido adiposo y resistencia a la insulina. Universidad de Carabobo. Acta Bioquim Clin Latinoam; 46(2): 18394.
13. Eduardo Álvarez SeijasI; Teresa M. González Caleroll; Eduardo Cabrera RodellI; Ana Ibis Conesa González; Judith Parlá SardiñasI; Elis Alberto González Polanco, Algunos aspectos de actualidad sobre la hemoglobina glucosilada y sus aplicaciones, Rev Cubana Endocrinol v.20 n.3 Ciudad de la Habana sep.-dic. 2009.
14. Emilia N. Cohen Sabban, Instituto de Investigaciones Médicas, Glicosilación no enzimática de las proteínas, Rev. Med Cutan Iber Lat Am, Buenos Aires, Argentina, vol. 6 N°39, 2011.
15. Eric S. Kilpatrick, Uso de la hemoglobina glicosilada para diagnóstico de la diabetes. 2014. BMJ 25 de Abril 2014 citado en <http://www.consejomedicolp.org.ar/wp-content/uploads/2013/07/HbA1c-en-el-Diagnostico-de-DBT-BMJ-2014.pdf>
16. Fadi Youssif Abdul Latif Makarem, Hemoglobina glicada hba1c en pacientes con alto riesgo de padecer diabetes mellitus, división de

estudios para graduados postgrado en medicina interna hospital general del sur “Dr. PEDRO ITURBE”, Maracaibo, 2011.

17. González A, Magana, P, Ruiz J . Sensibilidad a la insulina y función de la célula beta en los diferentes estados de tolerancia a la glucosa. Rev Clín Invest, (2006); 47(2):155-166.
18. González Suárez RM, Perich Amador P, Valdés Ramos E, Arranz Calzado C. Factores metabólicos asociados con la progresión hacia la diabetes mellitus en sujetos con tolerancia a la glucosa alterada. Rev Cubana Endocrinol. 2007[citado 8 Oct 2013];18(3).
19. Héctor Miguel Trujillo Arriaga. La curva de tolerancia a la glucosa oral, un enfoque alternativo. Depto. de Ingeniería Eléctrica, Área de Ingeniería Biomédica, UAM-I. publicado 12 de junio de 2007.
20. John WG; UK La hemoglobina glucosilada como diagnóstico de la diabetes: consenso británico. Diabet Med. 2012; 29(11): 1.350-1.357.
21. Juan Fernando Zamudio Villareal. Diagnóstico de diabetes con hemoglobina glicosilada. Revista de evidencia e investigación clínica. Hospital Regional de Alta especialidad de Oaxaca201, vol.3. citado en http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttmxskjka=S0143-655720150426485454672954.
22. Koldos Santos Rey, 2008. La hemoglobina glicosilada (HbA1c) en la intolerancia a la glucosa. Tesis de la Biblioteca virtual de la Universidad de Sevilla.
23. Lars Rydén, Peter J. Grant, Stefan D. Anker, Christian Berne, Francesco Cosentino, Nicolas Danchin, Christi Deaton , Javier Escaned, Jaakko Tuomilehto, Paul Valensi y José Luis Zamorano, Guía de práctica clínica de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Association for the Study of Diabetes, Rev Esp Cardiol. 2014;67(2):136.e1-e56.

24. Lehninger, Albert L., y Michael Matthew Cox. Principios de bioquímica. Omega, 2006.
25. Lopez Gomez E. 2013. Hemoglobina Glicosilada: nuevas indicaciones en la diabetes. Hospital San Agustín, Unidad de Gestión Clínica de Análisis Clínicos, Bioquímica. Asturias. Boletín informativo vol.3 Núm.1.
26. Maria Isabel Munera Jaramillo. 2011. Hemoglobina glicosilada A1c vs. Glucemia plasmática en ayunas de pacientes ambulatorios de un laboratorio médico. Laboratorio Médico Echevarria, Medellín, Colombia. Rev. Salud Pública 13(6):980-989. Citado en <http://revistas.unal.edu.co/index.php/revsaludpublica/article/view/19779/37882>
27. Rosario Iglesias Gonzáles, 2014. Resumen de las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) 2014 para la práctica clínica en el manejo de la diabetes mellitus. Suplemento Extraordinario, Diabetes práctica. Centro de Salud Andrés Mellado, Madrid. Citado en http://www.diabetesforecast.org/?loc=bb-dorg&_utma=227028104.
28. Vines, Gloria B; Roubicek, Martin; Sanguineti, Alicia Gonzales. Comparacion de la hemoglobina glucosilada con la prueba de tolerancia oral a la glucosa en una poblacion seleccionada. Medicina (B.Aires);58(6):728-32, 1998. Tab. Citado en <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=228224&indexSearch=ID>

Anexo 1: Ficha de recolección de datos

Edad						
Sexo	Femenino			Masculino		
Test de tolerancia a la glucosa oral	Glucosa basal		Glucosa a los 60 minutos		Glucosa a los 120 minutos	
HbA1c						
Hemoglobina total						
Embarazo						
Medicación						