

**VNiVERSIDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

E. U. de Enfermería y Fisioterapia

Grado en Enfermería

TRABAJO FIN DE GRADO

Trabajo de revisión bibliográfica
sistemática

**¿PUEDE LA DETERMINACIÓN DE LA HEMOGLOBINA
GLICOSILADA EMPLEARSE PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA
DIABETES MELLITUS?**

Estudiante: Andrea Fuentes Gordillo

Tutor: José Manuel González de Buitrago Arriero

Salamanca, Mayo 2019

La vida es para quien se conforma.

**La enfermería,
para quien cuida, siente y lucha...**

Andrea Fuentes

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT.....	5
1. INTRODUCCIÓN	
1.1.Diabetes mellitus	6
1.2.Hemoglobina glicosilada.....	7
1.2.1. Limitaciones	9
1.2.2. Métodos de determinación de la hemoglobina glicosilada	10
1.2.3. Ventajas de la utilización de HbA1c	15
1.2.4. Desventajas de la utilización de HbA1c.....	15
2. OBJETIVOS	
2.1.Objetivo general	16
2.2.Objetivos específicos	16
3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	
3.1.Criterios de inclusión y exclusión	16
3.2.Estrategia de búsqueda.....	17
4. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	17
5. CONCLUSIÓN	23
6. BIBLIOGRAFÍA.....	24

Resumen. La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas más padecidas a nivel mundial, a causa de su prevalencia, los métodos de diagnóstico para la diabetes han evolucionado de manera significativa hasta la medición de la concentración de la hemoglobina glicosilada. La hemoglobina glicosilada es un examen que cuantifica la cantidad de hemoglobina que se glicosila en la sangre, y nos da un promedio de la concentración de glucosa en los últimos dos o tres meses, tanto en personas con diabetes como en personas prediabéticas. En los últimos años, se ha demostrado que podría ser utilizada como prueba diagnóstica, proporcionándonos unos valores más reales que los métodos tradicionales para el control de la diabetes.

Objetivos: Determinar si el análisis de la hemoglobina glicosilada se puede utilizar como método diagnóstico de rutina en la diabetes mellitus.

Metodología. En la búsqueda bibliográfica sistemática, se utilizaron como criterios, que los artículos se hubieran realizado en los últimos diez años, tanto en español como en inglés, y en las páginas que fue posible, se seleccionaron solo revisiones. Las páginas web utilizadas fueron: Google académico, MedlinePlus, PubMed y ADA.

Resultados. Un total de 17 fuentes seleccionadas, al ser un tema reciente no existen muchos estudios científicos sobre el tema. Aunque si que aparecían más del número seleccionado con los criterios de búsqueda, pero exponían la hemoglobina glicosilada aplicada al diagnóstico.

Conclusiones. Las pruebas de diagnóstico para la diabetes han evolucionado con los avances de la tecnología, los cuales han proporcionado máquinas más exactas para minimizar el margen de error, y el desarrollo de un análisis bioquímico más sofisticado, a la medición de la concentración de la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Los estudios clínicos recientes han demostrado que la HbA1c presenta un margen del intervalo de confianza más amplio que el de la glucemia media y que tiene un fuerte valor predictivo para las complicaciones de la diabetes. Por ello, comités y organizaciones de salud ya la han establecido como método de elección. Sin embargo, no se debe olvidar, que el uso de la hemoglobina glicosilada no está exento de limitaciones; que tienen que ser consideradas para evitar errores indeseados.

Palabras clave: diabetes mellitus, HbA1c, A1c, hemoglobina glicosilada.

Abstract. Diabetes mellitus (DM) is one of the most suffered chronic diseases worldwide, because of its prevalence, diagnostic methods for diabetes have evolved significantly, since the blood glucose test and / or the oral tolerance test to glucose, to the measurement of the concentration of glycosylated hemoglobin. The glycosylated hemoglobin is a test that quantifies the amount of hemoglobin that is glycosylated in the blood, it gives us an average of the glucose concentration in the last two or three months, both in people with diabetes and prediabetic people. In recent years, it has been shown that it could be used as a diagnostic test, providing us with more real values than traditional methods for the control of diabetes.

Objectives. To determine if the analysis of glycosylated hemoglobin can be used as a routine diagnostic method in diabetes mellitus.

Methods. In the systematic bibliographic search, the used criteria were that the articles had been made in the last ten years, both in Spanish and in English, and in the pages that were possible, only revisions was selected. The web pages used were: Google academic, MedlinePlus, PubMed and ADA.

Results. A total of 17 selected sources, being a recent topic, there are not many scientific studies on the subject. Although they appeared more than the number selected with the search criteria, but they exposed the glycosylated hemoglobin applied to the diagnosis.

Conclusions. Diagnostic tests for diabetes have evolved with advances in technology, which have provided more accurate machines to minimize the margin of error, and the development of a more sophisticated biochemical analysis, to the measurement of the concentration of glycosylated hemoglobin (HbA1c). Recent clinical studies have shown that HbA1c has a wider margin of confidence than average blood glucose and has a strong predictive value for diabetes complications. For this reason, health committees and organizations have already established it as the method of choice. However, it should not be forgotten that the use of glycosylated hemoglobin as a diagnostic method is not without limitations; they have to be considered to avoid unwanted errors.

Key words: diabetes mellitus, HbA1c, A1c, glycosylated hemoglobin.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica de causas múltiples, en la cual el cuerpo no es capaz de regular adecuadamente la concentración de glucosa en sangre, debido a una disfunción en la homeostasis. Es una de las enfermedades más padecidas en el siglo XXI y se asocia a un alto riesgo de daños a nivel vascular; por ello supone un desafío para la sociedad y los sistemas de salud el reducir esta incidencia ¹.

Principalmente existen dos tipos de diabetes: la diabetes tipo 1, enfermedad en la que el cuerpo es incapaz de producir o produce muy poca insulina (debido a una disfunción en las células del páncreas). Se presenta con una mayor incidencia en niños, adolescentes o adultos jóvenes; y la diabetes tipo 2, en la cual el cuerpo es resistente a la insulina y no produce todo el efecto necesario. Se diagnostica con mayor frecuencia en la edad adulta (influido por la obesidad) ¹.

En su etapa inicial no produce síntomas; por esta razón un diagnóstico temprano previene complicaciones, y por el contrario, si se detecta tardíamente y no se sigue el tratamiento de forma adecuada, los efectos a largo plazo pueden ser muy graves. Se ha estimado que en personas con diabetes la esperanza de vida disminuye entre 5 y 10 años³.

El conocimiento sobre la evolución y las causas de la diabetes como los malos hábitos alimenticios, los antecedentes familiares o el consumo de algunos fármacos, se han ido ampliando con cada nuevo método de detección. Esta mejora también ha influido a la hora de establecer tratamientos más satisfactorios ³.

El DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) demostró que mantener la hemoglobina glicosilada en un porcentaje próximo al normal, de 4,5% a 6,5% (puede depender de cada persona, influyendo el tipo de diabetes), disminuye notablemente el riesgo de presentar complicaciones crónicas de la diabetes ¹².

Desde el diagnóstico, basado en pruebas en la que un especialista probaba la orina y detectaba si era dulce, hasta los últimos estudios que utilizan la sangre para realizar el examen de la glucosa en plasma en ayunas o el examen de tolerancia oral a la glucosa,

se ha demostrado que la determinación de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) es la prueba que mejor muestra el control glucémico ¹⁴.

1.2. Hemoglobina glicosilada

La hemoglobina es un compuesto químico contenido en los hematíes y transportado por la sangre, cuya función se basa en captar el oxígeno de los alveolos pulmonares y llevarlo a los tejidos del organismo, además de recoger el dióxido de carbono de estos y transportarlo a los pulmones para espirarlo. Los glóbulos rojos tienen una vida media de 120 días, y a lo largo de ese tiempo la hemoglobina sufre un proceso llamado glucosilación, que se fundamenta en la unión de glucosa a su molécula. El contacto permanente de los glóbulos rojos con la glucosa durante un aumento prolongado de la glucemia, da lugar a que estos la incorporen a su estructura en mayor proporción, provocando una mayor glucosilación ¹¹.

La hemoglobina humana está formada por dos dímeros de globina: la HbA, que representa más del 97% de la hemoglobina total; así como la HbA2, que constituye menos del 2,5%, y la hemoglobina fetal, que comprende menos del 1%. Puesto que la hemoglobina A1 presentaba propiedades diferentes a la hemoglobina A0, Allen instauró la siguiente clasificación: HbA1a, HbA1b y HbA1c, las separó por cromatografía según el orden en el que eluían ².

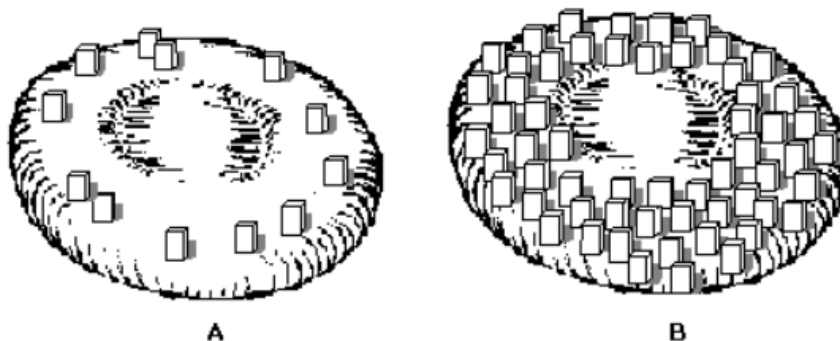


Fig.1. A. HbA1c ideal / B. HbA1c elevada ².

La hemoglobina A1c es la más importante desde el punto de vista del control metabólico puesto que supone alrededor de un 90% de la HbA1. Se expresa en porcentaje; en individuos sanos constituye menos de un 5,7 %, en individuos con

prediabetes entre un 5,7% y un 6,4% y en diabéticos más de un 6,5%, debido a que los valores de hemoglobina glicosilada varían según sus concentraciones de glucosa. En cuanto a la validez de todos los puntos de corte de la HbA1c, se ha observado que alcanza su máxima eficacia (valor global o eficacia del 93%) cuando la HbA1c \geq 5,94%, con una sensibilidad del 92,2% y una especificidad del 95,1% ⁸.

HbA1c (%)	Glucosa en sangre	
	mmol/L	mg/dL
4	3,3	60
5	5,0	90
6	6,7	120
7	9,5	150
8	11,5	180
9	13,5	210
10	15,5	240
11	16,5	270
12	17,7	300
13	18,3	330
14	20,0	360

Tabla 1. Relación aproximada entre la concentración de glucosa en sangre venosa y el porcentaje de la HbA1c ².

La frecuencia de las pruebas de A1C debe depender de la situación clínica, el régimen de tratamiento y el juicio del médico. El uso de las pruebas a la cabecera del paciente (*Point-of-care*) de HbA1c puede proporcionar una oportunidad para modificar el tratamiento hasta establecer el más oportuno. Los pacientes con diabetes tipo 2 con glucemias estables dentro del objetivo puede mantenerse bien con pruebas de HbA1c sólo dos veces al año; en cambio, los pacientes inestables (p. ej: las mujeres embarazadas con diabetes tipo 1) necesitan pruebas con más frecuencia, cada 3 meses (un total de 4 al año) ⁵.

La Asociación Americana de la Diabetes (ADA) recomienda a los diabéticos en general, mantener la concentración de HbA1c por debajo del 7% y medir la HbA1c por lo menos dos veces al año. En un meta-análisis de 13 estudios prospectivos, observaron que el riesgo relativo de presentar un episodio cardiovascular era un 18% superior por cada punto de aumento de la concentración de HbA1c. Los objetivos de HbA1c menos estrictos, como un 8%, pueden ser apropiados para pacientes con

condiciones de comorbilidad extenuantes, antecedentes de hipoglucemia severa, esperanza de vida limitada, complicaciones microvasculares avanzadas o macrovasculares, o diabetes de larga duración en la que el objetivo es difícil de alcanzar a pesar de la educación y el automanejo, debido a que el paciente se muestra desalentado y desanimado. Siempre se deben reevaluar los objetivos glucémicos a lo largo del tiempo, pues con el incremento de la edad aumentan los episodios de hipoglucemia y el mantener el control de HbA1c inferior al 6,5/7% puede implicar más riesgos que beneficios. Por el contrario, en pacientes jóvenes con un perfil precoz de la enfermedad si que podrán obtener buenos resultados de un control intenso ¹³.

Además, el estudio de la *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) demostró que el llevar un control óptimo de HbA1c se asocia con un 50–76% de reducciones en las tasas de evolución y progresión de las complicaciones microvasculares (retinopatía, neuropatía y enfermedad renal diabética) ¹².

1.2.1. Limitaciones

Hay autores que cuestionan la utilidad que proporcionan los resultados de HbA1c, a causa de que los valores pueden estar condicionados por cambios del pH, ferropenia, uremia, hipo/hipertiroidismo, exposición a vitaminas C y E, inestabilidad glucémica, edad del paciente, etnia, concentración de albúmina, hemoglobinopatías, anemia hemolítica, transfusiones, hipertriglicedemia, hiperbilirrubinemia, consumo de salicilatos o por el VIH, y porque en pacientes “glicadores altos” (individuos con valores de HbA1c consistentemente altos) o “bajos” (individuos con valores de HbA1c consistentemente bajos), los valores no son correlativos con las cifras de automonitorización de glucemia capilar ⁶.

Además, otra limitación que presenta son las gestantes, en las cuales se recomienda utilizar los métodos tradicionales, debido a que la progresión de la hiperglucemia puede ser más precipitada y a que los valores diagnósticos de diabetes mediante la cuantificación de la glucemia tras la sobrecarga oral son diferentes. En niños y personas jóvenes se dan casos similares, debido a que tienen mayor tendencia a padecer diabetes tipo 1, pudiendo debutar la enfermedad de una forma aguda presentando valores de glucemia muy elevados pero con valores de HbA1c normales,

ya que no da tiempo a que se produzca su elevación (2 a 3 meses), por lo que se recomienda utilizar como método diagnóstico los valores de glucemia mayores de 200 mg/dl y la presencia de síntomas asociados a la enfermedad ⁹.

1.2.2. Métodos de determinación de la hemoglobina glicosilada

ANTECEDENTES

Entre los años 1980-1990, todos los métodos empleados tenían en común que ninguno separaba específicamente la HbA_{1c}, las muestras estaban impurificadas por la existencia de diferentes hemoglobinas glicosiladas (GHb). Para solucionar este problema la *American Association for Clinical Chemistry* (AACC) en 1996 estableció un comité para la estandarización de la HbA_{1c}, el utilizado en 1993 en el estudio de la *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), en el cual se determinó la HbA_{1c} por un método de cromatografía de intercambio catiónico utilizando una resina Bio-Rex 70. Ante la diversidad de estandarizaciones y métodos de compromiso, en 1997, la *Internacional Federation of Clinical Chemistry* (IFCC) fijó el método de referencia, basado en el corte por acción de una endoproteinasa del hexapéptido N-terminal de las cadenas β , en la hemoglobina glicada (HbA_{1c}) y la no glicada (HbA_{1o}). Este método de determinación es concreto y apto para tomarlo como referencia; sin embargo, es impracticable en un laboratorio clínico para determinaciones rutinarias. No obstante, se ha utilizado como referencia para calibrar métodos comercializados de determinación de HbA_{1c} ⁴.

MÉTODOS DE DETERMINACIÓN

Existen muchas técnicas analíticas, incluidos los métodos basados en la separación como: la cromatografía de intercambio iónico, la cromatografía de afinidad de boronato, y el enfoque isoelectrico; y los métodos basados en la no separación, como la espectroscopia de masas, los métodos piezoeléctricos, los métodos electroquímicos, la colorimetría, los inmunoanálisis y la espectroscopia Raman de resonancia mejorada en la superficie (SERS), que se han puesto a punto para la detección de GHbA_{1c}. Sin embargo, solo algunos de estos métodos pueden aplicarse para el diagnóstico clínico ¹⁰.

Para todos los métodos de determinación de la HbA1c que se utilizan para el diagnóstico clínico, es necesaria una fase previa para adquirir un hemolizado y determinar la concentración de la hemoglobina total, ya que la HbA1c no es un dato independiente, las moléculas glicadas y no glicadas deben ser separadas para obtener la HbA1c⁶.

Métodos basados en las diferencias de carga

Los métodos basados en las diferencias de carga dependen de la carga extra negativa que adquiere la hemoglobina al unirse a la glucosa. La unión de la glucosa al extremo N-terminal de la valina en la cadena beta de la hemoglobina provoca la disminución del punto isoeléctrico; como consecuencia, las hemoglobinas glicadas presentan una migración más rápida al aplicar un campo eléctrico, y también permite eluir más rápidamente a través de una resina de intercambio de iones positivos (cationes), adquiriéndose la separación de las Hb no glicadas ¹⁶.

- Cromatografía de intercambio iónico (HPLC)

Utiliza como principio de separación la diferencia de puntos isoeléctricos, lo que permite una elución más rápida de las hemoglobinas glicadas a través de una columna de intercambio iónico. En esta columna se encuentra inmovilizada una estructura porosa (fase estacionaria) y se bombea un líquido (fase móvil) a alta presión. Así se produce el intercambio de iones entre la fase móvil y los grupos funcionales cargados que están unidos covalentemente a la fase estacionaria. En las columnas de intercambio catiónico, la fase estacionaria consta de intercambiadores unidos covalentemente a un soporte o matriz y asociados a iones de carga opuesta o contraiones ⁴.

Los componentes de la hemoglobina HbA1a, HbA1b y HbA1c eluyen antes que la fracción principal, HbA0. Los métodos cromatográficos de intercambio y iónico se ven muy influenciados por el pH, la temperatura y la presión de flujo de bombeo, factores que deben controlarse para conseguir una exactitud y precisión óptima. El flujo debe mantenerse estable para evitar fluctuaciones en la línea base del

cromatograma. Pequeñas variaciones alterarían los tiempos de retención y los resultados se verían afectados.

Estos métodos de determinación de la hemoglobina glicosilada son generalmente muy sensibles y ciertas condiciones fisiopatológicas como la ingestión de alcohol, la uremia, una hemoglobinopatía, etc. pueden interferir en la prueba ⁷.

- Electroforesis

El hemolizado se dispone generalmente en un gel de agarosa y se aplica una diferencia de potencial. Un campo eléctrico es el que induce la separación de las hemoglobinas glicadas en fracciones, en base a la diferente movilidad electroforética. La separación depende de la densidad de carga de las moléculas, es directamente proporcional a la carga eléctrica e inversamente proporcional al tamaño.

No se utiliza como método de rutina. En la actualidad se está introduciendo electroforesis capilar para la separación de las fracciones de la hemoglobina, porque aumenta la velocidad y resolución. En este método se utilizan capilares de sílice fundida, de gran longitud y pequeño diámetro acoplados a un detector ⁷.

- Isoelectroenfoque

Método en el cual se separan las fracciones de hemoglobina mediante un gel con gradiente de pH, basándose en la diferencia de carga. La cuantificación se realiza por un microdensiómetro, previamente habiendo sido fijada en el gel.

Actualmente el isoelectroenfoque junto con la electroforesis se emplean en la confirmación e investigación de algún pico que haya podido observarse en el cromatograma y en el estudio de las variantes de la hemoglobina ⁶.

- Cromatografía de afinidad

Es una técnica capaz de separar las moléculas en función de su tamaño y estructura química; en el caso de las hemoglobinas glicadas, lo hace en base a la presencia del grupo cis-diol en la unión de la glucosa a la cadena de hemoglobina, no presente por tanto en las hemoglobinas no glicadas.

Consta de una fase estacionaria con afinidad por el puente cis-diol que retendrá a las hemoglobinas glicadas en la columna (inerte e insoluble), la adición de sorbitol disociará el complejo y las hemoglobinas glicadas podrán eluir, apareciendo el pico más tarde que el de las hemoglobinas no glicadas. La cuantificación de ambas fracciones de hemoglobinas glicadas y no glicadas se realiza por espectrometría.

El principal inconveniente de este método es que mide la glicación total, incluyendo la HbA1c y las hemoglobinas glicadas en otras posiciones. Tiene la ventaja de ser menos sensible a las variaciones de temperatura y pH que el método de intercambio iónico, de manera que no se ven afectados por intermediarios lábiles o por la presencia de hemoglobinopatías. Este método fue establecido como método de referencia para los pacientes con variantes de hemoglobina ⁷.

Métodos basados en la reactividad química

- Colorimetría basada en el ácido tiobarbitúrico

Cuando se ideó, fue el primer método adaptado a las pruebas de rutina del paciente a gran escala para determinación de HbA1c. Consiste en lisar con ácido oxálico los eritrocitos, para formar 5-hidroxi-metil-furfural. Tras este paso se le agrega ácido tiobarbitúrico y se mide con espectrometría a 443nm el cromógeno formado.

Actualmente, este procedimiento está en desuso en los laboratorios de análisis de rutina y no se ha desarrollado a nivel comercial, pero suele aplicarse para medir los productos de glicación avanzados ⁷.

- Inmunoanálisis enzimático

Para liberar los aminoácidos, tenemos un primer paso donde sucede la digestión proteolítica con proteasas de muestras de sangre entera. A continuación, se produce peróxido de hidrógeno tras la reacción de las valinas glicadas con sustrato de la enzima fructosil-valina oxidasa. Utilizando un cromógeno con una segunda enzima, la peroxidasa de rábano, conseguimos un producto proporcional a la cantidad de valinas glicadas. Por espectrometría de absorción a 700nm hallamos la concentración de cromógeno ⁷.

- Inmunoanálisis

Los métodos inmunológicos utilizan anticuerpos contra una secuencia de aminoácidos que varía de 3 a 8 de la fracción en N-terminal de la GHb. Los anticuerpos son específicos contra la HbA1c, lo que permite que puedan ser incorporados a los analizadores de química clínica ya sea por métodos de inmunturbidimetría o de inmunoanálisis enzimático. Una de las ventajas que presenta es que no se ven afectados por la mayoría de las variantes de la hemoglobina. Solo se verían afectados, por las variantes que afectan a los aminoácidos de la fracción N-terminal de la cadena beta ⁴.

PRUEBAS COMERCIALES RECOMENDADAS PARA HbA1c	
ENSAYOS	Debilidad Analítica
Inmunoanálisis (segunda y tercera generación)	Interferencia por variantes raras de Hb
Pruebas enzimáticas	Ninguna interferencia por variantes de Hb
Electroforesis	Ninguna interferencia por variantes de Hb
Cromatografía de intercambio iónico	Interferencia por todas las variantes de Hb, influida la Hb carbamilada.
Cromatografía de afinidad de boronato	Mide la hemoglobina glucosilada total, no solo la HbA1c

Tabla 2. Cuadro comparativo métodos de determinación.

1.2.3. Ventajas de la utilización de HbA1c

- Medición estandarizada alineada según DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) / UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), aunque siendo más utilizada la medición de la glucosa.
- Representa mejor el índice del riesgo de complicaciones a largo plazo y de exposición glucémica global ⁵.
- Las concentraciones no se ven afectadas de manera aguda por el estrés, el ejercicio y el tabaquismo ¹⁷.
- Menor variabilidad biológica.
- Sin necesidad de ayuno, los pacientes a los que se les haya olvidado no tomar nada podrían realizarse la prueba sin interferencias.
- Menos inestabilidad pre-analítica (estable a temperatura ambiente).
- No es necesario realizar una sobrecarga de glucosa. No se requiere dieta preparatoria, extracciones a tiempos concretos ni coste de tiempo para el paciente.
- Poco afectada por las alteraciones agudas de las cifras glucémicas.
- No es necesario inhibir el consumo de glucosa in vitro.
- Parámetros de control conocidos y utilizados por el personal sanitario ⁶.

1.2.4. Desventajas de la utilización de HbA1c

- El coste de la determinación de la HbA1c es mayor que el de la glucemia.
- Falta de estandarización de los distintos métodos de laboratorio utilizados para cuantificar la HbA1c.
- Los métodos utilizados para hallar la concentración de la hemoglobina glicosilada deberán tener una imprecisión inferior al 4%.

- Hay interferencia por factores que modifican la vida media de los hematíes.
- Las diabetes mellitus fulminantes evolucionan en un periodo corto de tiempo y la hemoglobina glicosilada no mide la gravedad de la hiperglucemia ¹.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

El **objetivo general** de esta revisión es realizar una búsqueda y síntesis bibliográfica para poder determinar si el análisis de la hemoglobina glicosilada se puede utilizar como método diagnóstico de rutina en la diabetes mellitus, en concreto el análisis del componente HbA1c.

2.2. Objetivos específicos

Los **objetivos específicos** son:

- Conocer los diferentes métodos de determinación de la hemoglobina glicosilada, con sus ventajas e inconvenientes.
- Comprobar que en los estudios realizados se ha demostrado que el margen del intervalo de confianza es mayor que el de la glucemia media.
- Confirmar la necesidad de una estandarización de los métodos de laboratorio utilizados.
- Ampliar conocimientos sobre las posibles utilidades de esta prueba para conseguir una atención al paciente más eficaz y completa.

3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

3.1. Criterios de inclusión y exclusión

Para poder llevar a cabo esta revisión bibliográfica sistemática se emplearon datos de estudios que analizaban o hacían referencia a los métodos análisis de la diabetes mellitus, la hemoglobina glicosilada y los procedimientos para hallar la HbA1c. Debían haberse realizado en los últimos diez años y presentar una evidencia científica.

3.2. Estrategia de búsqueda

En primera instancia, en vez de centrar la búsqueda en una página en concreto, se seleccionó Google Académico y se hizo una búsqueda genérica sobre la hemoglobina, los resultados que aparecieron no tenían concordancia con el tema seleccionado. Posteriormente, se introdujo “hemoglobina glicosilada” en Scielo, fueron útiles un par de artículos, pero la mayoría describían la hemoglobina solo como método de control. En segundo lugar, en MedlinePlus se facilitaron las palabras “hemoglobina glicosilada” en el buscador y aunque no se acotó el rango de búsqueda, solo nos mostró un artículo disponible. Por último, en Pubmed se realizó una búsqueda avanzada con el tema “glycosylated hemoglobin” y como filtros “review”, se encontraron 2883 artículos pero en la gran mayoría figuraba la hemoglobina glicosilada aplicada a otros ámbitos o se habían llevado a cabo hace más de diez años. Aún así, en esta última búsqueda fue donde más artículos se seleccionaron, al aparecer más artículos que se ajustaban al criterio escogido. Además, también han sido de utilidad la biblioteca virtual de la USAL y dos libros, “Actualizaciones de bioquímica” y “Nuevas indicaciones clínicas para HbA1c y distintos métodos de determinación”, extraídos de bibliotecas físicas. Las organizaciones como ADA (*American Diabetes Association*) o IDF (*International Diabetes Federation*) han aportado a la revisión información valiosa que no podía encontrarse en artículos sobre el tema.

4. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Las fuentes productivas encontradas a través del amplio abanico de estrategias de búsqueda fueron un total de 17, no se descartó ninguna, pues al ser un tema reciente no existen muchos estudios científicos que traten o tengan relación directa con él. Si que aparecían más del número seleccionado con los criterios de búsqueda seleccionados, pero no tenían correspondencia con la hemoglobina glicosilada aplicada al diagnóstico.

Los primeros artículos encontrados nos muestran las repercusiones de la diabetes mellitus, sus síntomas tanto iniciales como tardíos y su incidencia en el siglo XXI; además de definir la enfermedad, los tipos que existen y las características de cada

tipo. Como demuestran el artículo de **Mauricio Hernández-Ávila, Juan Pablo Gutiérrez y Nancy Reynoso-Noverón** sobre la **Diabetes mellitus en México: El estado de la epidemia, que nos señala** La gravedad de la epidemia de diabetes (que se ha convertido una de las enfermedades crónicas más padecida tanto en Europa como en América), así como las estrategias para combatirla, por el hecho de que se trata de una enfermedad prevenible. Las enfermedades derivadas de ella y el impacto que tiene sobre la calidad de vida de las personas que la padecen, la convierte en un área prioritaria para la sanidad; y el de la **ADA (American Diabetes Association)** “**2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes**” que incluye recomendaciones actuales de práctica clínica, los objetivos generales del tratamiento y las pautas.

Gracias a esto, se ha visto la importancia de diagnosticar la enfermedad lo antes posible, para prevenir posibles complicaciones, puesto que en un principio la enfermedad no causa síntomas, y la de utilizar un método analítico que refleje mejor el índice de riesgo de complicaciones a largo plazo y de exposición glucémica global.

El siguiente punto a tratar era la hemoglobina glicosilada, qué es, porque se glicosila, que componentes tiene y cuales son sus funciones. Este contenido se ha reflejado en los siguientes artículos:

“**Algunos aspectos de actualidad sobre la hemoglobina glucosilada y sus aplicaciones**” realizado por **Eduardo Álvarez Seijas, Teresa M. González Calero, Eduardo Cabrera Rode, Ana Ibis Conesa González, Judith Parlá Sardiñas y Elis Alberto González Polanco**, en el cual definen la hemoglobina glucosilada como un examen que mide la cantidad de hemoglobina que se glucosila en la sangre, que nos proporciona un buen control glucémico durante los últimos 3 meses en personas prediabéticas y diabéticas. Y plantean unas conclusiones similares a las del comité de expertos en diabetes, formado en el año 2008; recomiendan esta prueba como una nueva herramienta diagnóstica para esta enfermedad.

“**Analysis of Hemoglobin Glycation Using Microfluidic CE-MS: A Rapid, Mass Spectrometry Compatible Method for Assessing Diabetes Management**” realizado por **Redman EA, Ramos-Payan M, Mellors JS y Ramsey JM**, en el que se expone que la tasa de diagnóstico de la diabetes ha aumentado rápidamente en los últimos años y habría que optimizar las herramientas de diagnóstico, como la medición de las

proteínas sanguíneas glucosiladas, en particular la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), que es una herramienta importante tanto para detectar como controlar la afección en los pacientes. Para ello, describen un método que utiliza electroforesis capilar microfluídica con detección por espectrometría de masas (CE-MS) para evaluar la glucosilación de la hemoglobina en lisado de sangre total. Llegan a la conclusión de que evaluar la glucosilación de la Hb tiene el potencial de proporcionar una imagen más completa del control glucémico de un paciente en los meses previos a la extracción de sangre.

“HbA_{1c} Standardisation Destination – Global IFCC Standardisation How, Why, Where and When” realizado por **Ian Goodall**. Comienza con antecedentes para ponernos en situación, citando que las glicohemoglobinas se utilizan por primera vez en los laboratorios de control de la diabetes alrededor de 1977, los métodos no tenían calibradores y los valores utilizados eran los de las pruebas de cada fabricante. El uso de un método HPLC preciso como "método estándar" en la prueba de control y complicaciones de la diabetes (DCCT) condujo a una mejora significativa. Los sistemas nacionales de estandarización en los años noventa en Estados Unidos, Japón y Suecia mejoraron aún más la calidad y la exactitud de las pruebas de HbA_{1c} en uso clínico. En este estudio se concluye que la HbA_{1c} se ha convertido en los últimos veinticinco años en el principal análisis utilizado en el control de la diabetes, y establece los rangos de la HbA_{1c}, el objetivo para un paciente diabético es HbA_{1c} <7%, cambio de terapia en pacientes con HbA_{1c} > 8% de HbA y el límite superior del rango de HbA_{1c} en pacientes no diabético de 6.0% de HbA_{1c}, que es equivalente a un MBG de 7.5 mmol / l.

Germán Campuzano-Maya¹ y Guillermo Latorre-Sierra exponen en **“La HbA_{1c} en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes”** que la humanidad se enfrenta una epidemia de diabetes que avanza incontenible. La población mundial de diabéticos ha pasado de 30 millones en 1985 a 220 millones en 2009, según la Organización Mundial de la Salud, y se espera que para el 2030 esta cifra llegue 336 millones. Definen la diabetes “como un estado hiperglucémico que con el correr de los años se manifiesta por daño a múltiples órganos, siendo la primera causa de ceguera, de falla renal y de amputaciones en los adultos, y una de las principales causas de enfermedad cardíaca y de trombosis”. Además, analizan los aspectos clínicos y epidemiológicos de la diabetes mellitus, los antecedentes históricos de la prueba, los métodos disponibles para medir

la HbA1c, las bases de la glicación como un fenómeno bioquímico no enzimático y los factores preanalíticos, analíticos y posanalíticos que podrían afectar la prueba. Concluyen que desde que se descubrió la hemoglobina A1C (HbA1c), esta prueba ha sido el indicador más fiable para tener controlados a los pacientes diabéticos y que por la estandarización alcanzada en los últimos años, la *American Diabetes Association* (ADA) la incorporó como el primer criterio de diagnóstico de diabetes en individuos con sospecha clínica de esta enfermedad.

Mashanipalya G. Jagadeeshaprasad, Vinashya Venkatasubramani, Ambika G. Unnikrishnan y Mahesh J. Kulkarni en el proyecto “**Albumin Abundance and Its Glycation Status Determine Hemoglobin Glycation**” estudiaron la asociación negativa de los niveles de albúmina en plasma con la hemoglobina glicosilada, realizando experimentos de cultivo de eritrocitos. Mostraron que los eritrocitos mantenidos a baja concentración de albúmina presentaban un aumento de la glucemia y la hemoglobina, en comparación con aquellos en los que se mantuvieron a mayor concentración de albúmina. Se demostró, que la modificación de los residuos de lisina de la albúmina afecta a su capacidad para inhibir la glucosilación de la hemoglobina; por ello, propusieron que la concentración de albúmina y su estado de glicación se cuantifiquen junto con la HbA1c para un mejor manejo de la diabetes. Confirmando nuevamente que la concentración de HbA1c se pueden ver influidos por la presencia de diversas condiciones clínicas.

Los artículos seleccionados que confirman que la hemoglobina glicosilada se puede utilizar como método diagnóstico, gracias al avance de la tecnología que ha permitido diseñar métodos más precisos para hallarla, y valores estandarizados en todos los laboratorios; que establecen los límites de esta prueba y que proponen una serie de ventajas e inconvenientes, se corresponden con:

“**Utilización de la hemoglobina glucosilada para el diagnóstico de diabetes**” artículo realizado por **Francisco Javier García Soidán**, donde plantea una serie de preguntas “¿Se puede utilizar la hemoglobina glucosilada (HbA1c) para el diagnóstico de la diabetes?, ¿Cuál es el punto de corte de HbA1c que se debe utilizar para el diagnóstico de diabetes?, ¿Qué limitaciones presenta la HbA1c en el diagnóstico de la diabetes? ¿Es útil la HbA1c para el diagnóstico de la “prediabetes?””, a las que va

respondiendo. Concluye que se ha establecido una relación directa entre la presencia de complicaciones en ensayos clínicos controlados en diabéticos tipo 1 (DCCT) y también en diabéticos tipo 2 (UKPDS), y el valor de la HbA1c. Asimismo, propone el valor de HbA1c como método de elección para el despistaje y diagnóstico de la diabetes, utilizándose los métodos tradicionales para aquellos casos en que no se dispone del material necesario o existe alguna limitación para su utilización (niños, gestantes, alteraciones en la vida media de los eritrocitos o hemoglobinopatías).

“Glycemic Control and Cardiovascular Disease — Should We Reassess Clinical Goals?” artículo realizado por **M.D. William T. Cefalu**, quien asegura que el control glucémico mejorado reduce los riesgos de complicaciones microvasculares tempranas, como retinopatía, neuropatía y nefropatía, en pacientes con diabetes tipo 2. Y en pacientes con diabetes tipo 1, reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio y accidente cerebrovascular), que es la principal causa de muerte.

“Diagnosticando la diabetes mellitus tipo 2: en atención primaria, con la glucemia basal y la hemoglobina glucosilada es suficiente” realizado por **J. Jimeno Mollet, N. Molist Brunet, J. Franch Nadal, J. Morató Griera, I. Otzet Gramunt y P. Pons Barro**, estudio donde se quiso contrastar la validez de la determinación de la hemoglobina glucosilada como método diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 en la población de riesgo, que en este caso es atención primaria. Se incluyeron en el estudio 454 sujetos de esta población (edad media, 65 ± 13 años; 52% varones), atendidos en el centro de atención primaria que manifestasen un elevado riesgo de sufrir DM2. “Se detectó una correlación entre la HbA1c y los valores de glucemia basal ($r = 0,72$) y a las 2 h de la sobrecarga oral de glucosa ($r = 0,43$). El 30% de los pacientes con glucemia basal entre 110 y 125 mg/dl presentó valores de hemoglobina glicosilada superiores a los límites de referencia. Una técnica combinada de diagnóstico basada en una glucemia basal > 125 mg/dl o de 110-125 mg/dl con una $A_{1c} \geq 3$ DE (5,94%) demostró una sensibilidad del 92% y una especificidad del 95%”. Conclusiones: Los valores de hemoglobina glicosilada por encima de la media son útiles para orientar el diagnóstico de diabetes e identificar a los que requieren tratamiento, en sujetos con una determinación de glucemia basal no concluyente (110-125 mg/dl).

“Hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus” realizado por la **Dra. C. Olga Lidia Pereira Despaigne, MsC. Maricela Silvia Palay Despaigne, MsC. Argenis Rodríguez Cascaret, MsC. Rafael Manuel Neyra Barros y la Dra. Maria de los Angeles Chia Mena**, investigación en la que se analizó la importancia de la hemoglobina glucosilada para el seguimiento, diagnóstico y prevención de complicaciones en los pacientes con diabetes mellitus. Pues a pesar de los métodos existentes para su muestreo y diagnóstico, y de su prevalencia, la diabetes es una enfermedad que continúa siendo subdiagnosticada. **Se concluyó que** la prueba HbA1c, es precisa y segura para niveles de hiperglucemia crónica, si se realiza con los equipos y estándares recomendados por la NGSP. También se correlaciona adecuadamente con riesgo de graves complicaciones y ofrece múltiples ventajas sobre glucemias realizadas en el laboratorio. En cuanto al diagnóstico, se confirma la diabetes mellitus cuando la HbA1c es de 6,5 % o más; para confirmar este diagnóstico se debe repetir la prueba, excepto si el sujeto está sintomático con glucemias mayores de 200mg/dL; de no poder realizarla, se aceptan los métodos previos. Deben implementarse estrategias para prevenir la evolución y disminuir el riesgo a padecer diabetes mellitus, sobre todo en individuos que presenten condiciones predisponentes e historia familiar de la citada afección.

“Interpretation of hemoglobin A1C in primary care setting” realizado por **Fayyaz B, Rehman HJ, Minn H**. Comienza con los precedentes de las pruebas de diagnóstico para la diabetes, que han evolucionado desde los tiempos del sabor dulce de la orina, la concentración de glucosa en la sangre y / o la prueba de tolerancia oral a la glucosa, al desarrollo de un análisis bioquímico más sofisticado, la medición de la concentración de la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Gracias a la llegada de métodos modernos y estandarizados que analizan el porcentaje de hemoglobina glicosilada, los médicos confían cada vez más en la HbA1c para el tratamiento de pacientes diabéticos. Pero no se debe olvidar que es un método que no está exento de limitaciones, que aún está lejos de ser perfecto. Los clínicos deben ser conscientes de estas limitaciones y tomar medidas adicionales, para evitar errores y poder utilizar de una manera correcta una herramienta tan importante en el diagnóstico y tratamiento de la diabetes.

Las organizaciones de la diabetes mellitus suelen tener sus propios protocolos y planes de actuación; además de, consejos de como prevenir su aparición, como paliar los síntomas o qué pruebas analíticas realizarse. De la página web de la **ADA (American Diabetes Association)** se seleccionó bastante información relevante, puesto que define los puntos de corte para la HbA1c, que son tres: $\leq 5,6\%$, no diabético, entre $5,7\%$ y $6,4\%$ prediabético, y $\geq 6,5\%$ compatible con el diagnóstico de diabetes; y mantiene como la meta en el tratamiento del paciente diabético un valor de HbA1c $\leq 7\%$. Además de la definición de los puntos de corte, enfatiza en la necesidad de que las pruebas se hagan en un laboratorio clínico que utilice instrumentos y reactivos estandarizados de acuerdo con las especificaciones del DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) y certificados por el NGSP (*National Glycohemoglobin Standardization Program*).

5. CONCLUSIÓN

Hasta hace poco tiempo no se recomendaba la medida de HbA1c para el diagnóstico de la DM, y solo se utilizaba para llevar un control en pacientes diabéticos, puesto que proporciona un promedio de la concentración de glucosa en sangre en los últimos dos o tres meses. Los estudios clínicos recientes demostraron que la HbA1c presenta un margen del intervalo de confianza más amplio que el de la glucemia media y que tiene un fuerte valor predictivo para las complicaciones de la diabetes. Esta razón fue la que me motivó a realizar una revisión, con el fin de actualizar el conocimiento médico que existe sobre el tema ¹⁴.

Los requerimientos de calidad para la HbA1c son muy exigentes, se estableció que los métodos de medida de esta magnitud deberían tener una imprecisión inferior al 4%, siendo el objetivo final una imprecisión inferior al 2%. Además, se recomienda repetir el análisis si el resultado está por debajo del límite inferior de referencia, si es superior al 15% o si no es coherente con los demás indicadores del control de la diabetes. Otro requisito es que debe confirmarse por otro método y valorarse dentro del contexto clínico del paciente, con la finalidad de excluir hemoglobinopatías o condiciones en la que se favorezca las modificaciones químicas de la Hb como es en el caso de la uremia.

Como cualquier otro método presenta sus limitaciones, viéndose sus valores influenciados por alteraciones en la vida media de los eritrocitos, hemoglobinopatías, cambios de pH, etc., además, en gestantes y niños, no se debe emplear, se recomienda utilizar los métodos tradicionales, debido a que la progresión de la hiperglucemia puede ser más precipitada. Los médicos clínicos deben ser conscientes de estas limitaciones y tener un enfoque crítico para evitar errores en los resultados.

La mayoría de estudios realizados confirman la eficacia y veracidad de la hemoglobina glicosilada como análisis diagnóstico de la diabetes mellitus, y las organizaciones de salud ya la han establecido como método de elección, cabe destacar que esto no hubiera sido posible sin los avances de la tecnología, que nos han proporcionado máquinas más exactas para minimizar el margen de error, y que todavía queda la estandarización de los métodos de laboratorio, para que pueda establecerse de manera definitiva.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. **Pereira Despaigne O, Palay Despaigne M, Rodríguez Cascaret A, Neyra Barros R, Chia Mena M. Hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus [Internet]. Scielo.sld.cu. 2015. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015000400012**
2. **Álvarez Seijas E, González Calero T, Cabrera Rode E, Conesa González A, Parlá Sardiñas J, González Polanco E. Algunos aspectos de actualidad sobre la hemoglobina glucosilada y sus aplicaciones [Internet]. Scielo.sld.cu. 2009. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532009000300007**
3. **Hernández-Ávila M, Gutiérrez J, Reynoso-Noverón N. Diabetes mellitus en México: El estado de la epidemia [Internet]. Scielosp.org. 2013. Available from: https://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S0036-36342013000800009&script=sci_arttext&tlng=pt**

4. Campuzano-Mayal G, Latorre-Sierra G. La HbA1c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes [Internet]. 2010. Medigraphic.com. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2010/myl105-6b.pdf>
5. A1C y eAG. American Diabetes Association. MedlinePlus. 2014. Available from: <http://www.diabetes.org/es/vivir-con-diabetes/tratamiento-y-cuidado/el-control-de-la-glucosa-en-la-sangre/a1c-y-eag.html>
6. Corcoy Pla R, Lorenzo Medina M, Casis Saenz E. Nuevas indicaciones clínicas para HbA1c y distintos métodos de determinación. Barcelona: Roche Diagnostics S. L.; 2015.
7. Goberna Ortiz R, Guerrero Montávez J. Actualizaciones en bioquímica clínica. Sevilla: Secretariado de Publicaciones de la Universidad de Sevilla; 2015.
8. Jimeno Mollet J, Molist Brunet N, Franch Nadal J, Morat; Griera J, Otzet Gramunt I, Pons Barro P. Diagnosticando la diabetes mellitus tipo 2: en atención primaria, con la glucemia basal y la hemoglobina glucosilada es suficiente [Internet]. Elsevier.es. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-diagnosticando-diabetes-mellitus-tipo-2-13066409>
9. García Soidán F. Utilización de la hemoglobina glucosilada para el diagnóstico de diabetes [Internet]. 2009. Agamfec.com. Available from: http://www.agamfec.com/wp/wp-content/uploads/2015/07/07_Alerta_Bibliografica.pdf
10. Chen HH e. Detection of total and A1c-glycosylated hemoglobin in human whole blood using sandwich immunoassays on polydimethylsiloxane-based antibody microarr... - PubMed - NCBI [Internet]. 2012. Ncbi.nlm.nih.gov. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22967096>
11. Jagadeeshaprasad M, Venkatasubramani V, Unnikrishnan A, Kulkarni M. Albumin Abundance and Its Glycation Status Determine Hemoglobin Glycation [Internet]. Pubmed. 2018. Available from:

<https://www.researchgate.net/publication/328202960> **Albumin Abundance and Its Glycation Status D**

12. William T. Cefalu M. Glycemic Control and Cardiovascular Disease — Should We Reassess Clinical Goals? | NEJM [Internet]. New England Journal of Medicine. 2005. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe058282>
13. American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: *Standards of Medical Care in Diabetes—2019*. 2018. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S61–S70. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc19-S006>
14. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2019*. 2018. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S13–S28. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>
15. Redman E, Ramos-Payan M, Mellors J, Ramsey J. Analysis of Hemoglobin Glycation Using Microfluidic CE-MS: A Rapid, Mass Spectrometry Compatible Method for Assessing Diabetes Management. - PubMed - NCBI [Internet]. PubMed. 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/271000>
16. Goodall I. HbA1c Standardisation destination- global IFCC standardisation. How, why where and when. *Clin Biochem Rev.* 2005; 26 (1): 5-19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1240025/>
17. Beenish F, Hafiz J, Hmu M. Interpretation of hemoglobin A1C in primary care setting [Internet]. PubMed. 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30788069>