

**UNIVERSIDAD PRIVADA DE TACNA**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**CON MENCIÓN EN LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**

---



**“ESTIMACIÓN DEL RENDIMIENTO DE LA HEMOGLOBINA GLICOSILADA  
EN EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN PACIENTES  
ATENDIDOS EN EL HOSPITAL III YANAHUARA, AREQUIPA 2017”**

**TESIS DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL  
DE LICENCIADA EN TECNOLOGÍA MÉDICA CON MENCIÓN EN EL ÁREA  
DE LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**Autora: Bach. T.M. Iris Janeida Baldárrago Valdivia.**

**Asesor: Lic. T.M. Elliot Christian Salazar Tolentino.**

**Tacna, 2019**

## **Dedicatoria:**

Se dedica esta tesis a:

Dios, por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

Mis padres Jorge y Noemi por darme la vida, quererme mucho, creer en mí, por su incondicional apoyo, esta meta ha sido posible gracias a ellos. Y soy la persona más afortunada del mundo por ese regalo.

Mis hermanos, Jorge y Javier, por quererme y soportarme, estar conmigo y apoyarme siempre.

Jhon por su apoyo incondicional en el transcurso de mi carrera universitaria, porque su amistad lleno mi vida de maravillosos colores y siempre fue así, incluso en los peores momentos.

Todos mis amigos, Naldy, Nataly, Alexandra, Estefany, Eduardo y Miguel por demostrarme que podemos ser grandes amigos y compañeros de trabajo a la vez.

Todos aquellos familiares y amigos que me faltaron nombrar.

**Agradecimientos:**

Primeramente, me gustaría agradecer a Dios por bendecirme para llegar hasta donde he llegado, porque hiciste realidad este sueño anhelado.

Agradecer a la Universidad Privada de Tacna, por darme la oportunidad de estudiar y ser profesional.

A la Escuela Profesional de Tecnología Médica, por brindarme las facilidades de poder estudiar esta hermosa y digna carrera.

A la dirección general del Hospital III Yanahuara de Arequipa por confiar en mí, abrirme las puertas y permitirme realizar todo el proceso investigativo.

A las Blgas, Jannet Aida Ureta Rivera y Rosa Elena Suárez Vizcarra por ser las principales colaboradoras durante todo este proceso, quienes con su ayuda permitieron el desarrollo de este trabajo motivándome durante mi formación profesional.

De igual manera agradecer al Mg. T.M. Jaime Rosales Rimache por su valiosa guía, paciencia y conocimiento científico a la realización de este trabajo.

Al Lic. T.M. Elliot Christian Salazar Tolentino por aceptar ser mi asesor.

“Considero a la naturaleza como un amplio laboratorio clínico en el que tienen lugar toda clase de síntesis y descomposición”.

**Antonie Laurent de Lavoisier.**

## RESUMEN

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica que tiene una prevalencia aproximada del 7% en todo el Perú y es considerada como un problema de salud pública debido a sus efectos adversos a largo plazo, siendo su diagnóstico una prioridad dentro de los programas de vigilancia. En ese sentido, se diseñó un estudio transversal retrospectivo que tuvo por objetivo estimar el rendimiento de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en el diagnóstico de DM2, para el cual se evaluaron 1000 pacientes del programa de control de DM del Hospital III Yanahuara de Arequipa durante el año 2017, los cuales fueron seleccionados aleatoriamente formando dos grupos, 500 sin DM2 y 500 con DM2 según glicemia superior a 126 mg/dL, criterio OMS. Los resultados no evidenciaron diferencias significativas entre los promedios de edad, peso, talla, índice de masa corporal, presión arterial, y hemoglobina entre personas sin y con DM2; pero los niveles de glicemia ( $92.6 \pm 10.4$  vs  $199.6 \pm 71.3$ ) y HbA1c ( $5.6 \pm 0.3$  vs  $9.3 \pm 1.9$ ) sí presentaron claras diferencias significativas ( $p < 0.05$ ). El análisis exploratorio ROC permitió redefinir el punto de corte para la HbA1c siendo 6.4% el nuevo valor para diagnóstico de DM2, con una sensibilidad y especificidad alcanzada del 97.6 y 100.0%, respectivamente. Según el nuevo punto de corte de la HbA1c, la proporción de DM2 varió 48.8% al 56.0%, encontrándose diferencia significativa. Finalmente, el análisis global mediante el AUC evidenció un rendimiento de la HbA1c para el diagnóstico de DM2 de 98.8% (IC95: 98.1-99.5%). Se concluye que el rendimiento de la HbA1c para el diagnóstico de DM2 es muy elevado y debe incluirse como prueba en paralelo para el tamizaje de DM2.

Palabras clave: Rendimiento diagnóstico, Hemoglobina glicosilada, Diabetes Mellitus tipo 2 (DeCS)

## ABSTRACT

Diabetes Mellitus type 2 (DM2) is a chronic disease that has an approximate prevalence of 7% in all of Peru and is considered a public health problem due to its long-term adverse effects, its diagnosis being a priority within the surveillance programs. In this sense, a retrospective cross-sectional study was designed to estimate the performance of glycosylated hemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of DM2, for which 1000 patients of the DM control program of the Yanahuara Hospital of Arequipa were evaluated during the year 2017, which were randomly selected forming two groups, 500 without DM2 and 500 with DM2 according to glycemia higher than 126 mg / dL, WHO criterion. The results showed no significant differences between the averages of age, weight, height, body mass index, blood pressure, and hemoglobin between people without and with DM2; but glycemia levels ( $92.6 \pm 10.4$  vs  $199.6 \pm 71.3$ ) and HbA1c ( $5.6 \pm 0.3$  vs  $9.3 \pm 1.9$ ) did show clear significant differences ( $p < 0.05$ ). The ROC exploratory analysis allowed to redefine the cut-off point for HbA1c, with 6.4% being the new value for diagnosis of DM2, with a sensitivity and specificity reached of 97.6 and 100.0%, respectively. According to the new cut-off point of HbA1c, the proportion of DM2 varied from 48.8% to 56.0%, finding a significant difference. Finally, the global analysis by the AUC showed a HbA1c yield for the diagnosis of DM2 of 98.8% (IC95: 98.1-99.5%). It is concluded that the performance of HbA1c for the diagnosis of DM2 is very high and should be included as a parallel test for DM2 screening.

Key words: Diagnostic performance, glycosylated hemoglobin, Diabetes Mellitus type 2 (DeCS)

<b>INDICE</b>	<b>Página</b>
RESUMEN	5
ABSTRACT	6
INDICE	7
INTRODUCCIÓN	8
<b>CAPITULO I: EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN</b>	
1.1. Fundamentación del problema	10
1.2. Formulación del problema	11
1.3.1. Problema principal	11
1.3.2. Problemas secundarios	11
1.3. Objetivos de la investigación	11
1.4.1. Objetivo General	11
1.4.2. Objetivos Específicos	12
1.4. Justificación	12
1.5. Definición de términos	13
<b>CAPITULO II: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</b>	
2.1. Antecedentes de la investigación	15
2.2. Marco teórico	23
<b>CAPITULO III: HIPÓTESIS, VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES</b>	27
3.1 Hipótesis de la investigación	27
3.2. Operacionalización de variables	27
<b>CAPITULO IV: METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN</b>	
4.1. Diseño	28
4.2. Ámbito de estudio	28
4.3. Población y muestra	29
4.3.2. Criterios de inclusión	29
4.3.3. Criterios de exclusión	29
4.4. Instrumentos de recolección de datos	31
<b>CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	
5.1. Resultados	35
5.2. Discusión	43
<b>CONCLUSIONES</b>	
<b>RECOMENDACIONES</b>	47
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>	48
<b>ANEXOS</b>	54

## INTRODUCCIÓN

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) se usa rutinariamente para monitorear el control glucémico a largo plazo en personas con diabetes mellitus, ya que está directamente relacionada con los riesgos de las complicaciones diabéticas (1). El concepto emergente de que la HbA1c puede usarse en lugar de la glucosa en la sangre en el diagnóstico de la diabetes es muy atractivo por una variedad de razones, incluyendo menor influencia por variables pre analíticas, menos variabilidad biológica del sujeto, poca o nula interferencia de variaciones diurnas, fármacos comunes que se sabe influyen en el metabolismo de la glucosa, así como el hecho de que una sola medición puede proporcionar información tanto para diagnosticar la diabetes como para monitorear el control glucémico (2).

Sin embargo, el uso de la HbA1c para el cribado y el diagnóstico de la diabetes también presenta algunas limitaciones, incluyendo el bajo desempeño diagnóstico en diferentes poblaciones (por ejemplo, durante el embarazo, en ancianos y población no hispana) (3), el riesgo de sobre diagnóstico en sujetos con anemia ferropénica (4), sujetos genéticamente predispuestos a la hiperglucación, y en aquellos con aumento del recambio de glóbulos rojos. También hay que considerar posibles cambios debido al sexo (5) y las regiones de procedencia, sobre todo de aquellas con altitudes por encima de los 2000 metros sobre el nivel del mar (6). Por último, la prueba de HbA1c puede estar sesgada debido a la interferencia de varias variantes de la hemoglobina (1), y por las múltiples metodologías de medición (7).

En ese sentido, el uso de la HbA1c como herramienta diagnóstica para la diabetes mellitus tipo 2 debe pasar por un proceso de validación para garantizar fehacientemente el rendimiento global de la prueba, así como la capacidad para detectar e identificar adecuadamente a los pacientes

sin diabetes (especificidad) y con diabetes (sensibilidad), y sobre todo considerando las características propias de una población como la de Arequipa, ciudad ubicada a una altitud superior a los 2000 msnm, la cual puede generar influencia sobre el comportamiento de la HbA1c.

En resumen, la presente tesis de investigación validó la prueba HbA1c con fines diagnósticos de la diabetes mellitus tipo 2 en individuos atendidos en el Hospital III Yanahuara de Arequipa, utilizando datos generados y que fueron seleccionados aleatoriamente durante todo el año 2017.

# CAPÍTULO I: EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

## 1.1. FUNDAMENTACIÓN DEL PROBLEMA

Siendo la Hemoglobina glicosilada (HbA1c) una prueba ampliamente utilizada para monitorear la terapéutica de personas con Diabetes Mellitus y también para establecer su diagnóstico (8), su interpretación puede presentar sesgo y limitaciones debido a la presencia de diversos factores interferentes, muchos de ellos de naturaleza intra e interindividual tales como las distintas formas de hemoglobina humana (9) así como su concentración total en sangre, raza (3), edad (10), sexo (5), altitud (6), estados patológicos como anemia (4); y además las variadas metodologías y tecnologías para su determinación cuantitativa, siendo la prueba de oro la cromatografía líquida de alto rendimiento (11), una tecnología de difícil acceso a los laboratorios clínicos, generando la necesidad de la aplicación de otros métodos como la espectrofotometría en luz visible (12), la cual presenta interferentes propios de la misma tecnología. Todos los factores señalados no son de conocimiento por parte de los médicos, quienes finalmente realizan la interpretación de los resultados y en función a ellos, proveen de un diagnóstico y tratamiento determinado, razón por la cual constituye un inconveniente metodológico grande dentro de los algoritmos clínicos establecidos para la diabetes mellitus.

Al problema presentado anteriormente, se suma la ausencia total de los procesos de estimación diagnóstica dentro de los laboratorios clínicos en establecimientos de salud a nivel nacional, ya que se utilizan los kits de diagnóstico con los parámetros de validación de las empresas que desarrollaron el ensayo sobre poblaciones con características distintas a la nuestra. Esta situación hace que la interpretación médica para la identificación y confirmación de personas con diabetes mellitus tipo 2 esté sesgada debido a una mala clasificación de la prueba; básicamente porque no se redefinen

los puntos de corte para saber cuándo un individuo tiene o no diabetes mellitus tipo 2; además de la carencia de los valores del rendimiento global de la prueba, así como de la sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

## **1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

### **1.2.1. Problema principal**

- ✓ ¿Cuál es el rendimiento global de la HbA1c en el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes atendidos en el Hospital III Yanahuara de Arequipa, periodo 2017?

### **1.2.2. Problemas secundarios**

- ✓ ¿Cuáles son los parámetros de la validación diagnóstica obtenida para la HbA1c en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el Hospital III Yanahuara de Arequipa, periodo 2017?
- ✓ ¿Cuál es el nuevo punto de corte de la HbA1c que discrimina pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el Hospital III Yanahuara de Arequipa, periodo 2017?
- ✓ ¿Cuál es la proporción de individuos con diabetes mellitus tipo 2 según el nuevo punto de corte para la HbA1c en los atendidos en el Hospital III Yanahuara de Arequipa, periodo 2017?

## **1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **1.3.1. Objetivo general**

- ✓ Estimar el rendimiento global de la HbA1c en el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes atendidos en el Hospital III Yanahuara de Arequipa, periodo 2017.

### **1.3.2. Objetivos específicos**

- ✓ Calcular los parámetros de la validación diagnóstica obtenida para la HbA1c en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el Hospital III Yanahuara de Arequipa, periodo 2017.
  
- ✓ Calcular el nuevo punto de corte de la HbA1c que discrimina pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el Hospital III Yanahuara de Arequipa, periodo 2017.
  
- ✓ Identificar la proporción de individuos con diabetes mellitus tipo 2 según el nuevo punto de corte para la HbA1c en los atendidos en el Hospital III Yanahuara de Arequipa, periodo 2017.

### **1.4. JUSTIFICACIÓN**

La ejecución de tesis se justifica desde distintas aristas; por ejemplo, según el contexto teórico, los resultados de la validación diagnóstica generan un aporte significativo a la literatura científica porque brinda todo un diseño metodológico y estadístico de como estimar el rendimiento global de la prueba, así como los parámetros de validación y la redefinición de los puntos de corte para la interpretación clínica de la HbA1c. Según el contexto práctico, conocer los valores de cada parámetro de validación diagnóstica, permite al médico llegar a conclusiones más acordes a la realidad, y en el caso del laboratorio, conocer el rendimiento de la prueba y saber que todo ensayo debe ser sometido a un proceso de validación a fin de evaluar su comportamiento en población autóctona. Según el contexto social, el uso de una prueba diagnóstica de alto rendimiento permite la identificación correcta de los afectados con diabetes mellitus, enfermedad que en particular se encuentra en crecimiento en nuestra sociedad, y la aplicación de la prueba sirve además no solo como instrumento de diagnóstico, sino como herramienta de cribado y monitoreo. Finalmente, la

importancia global de la propuesta de tesis, se tuvo la oportunidad de realizar la estimación diagnóstica a una prueba que es ampliamente utilizada en los establecimientos de salud para el monitoreo y tratamiento de la diabetes mellitus, pero dándole un uso diagnóstico con datos propios de una población con características nativas de la ciudad de Arequipa, esto permitió contar con un instrumento validado, de rendimiento conocido y que sobre todo identificó correctamente a las personas con diabetes mellitus tipo 2.

### **1.5. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS**

Las definiciones han sido extraídas según lo reportado en los descriptores en ciencias de la salud (DeSC-BIREME) de la Biblioteca virtual de salud y Medical Subject Headings de la librería nacional de salud de los Estados Unidos (MeSH-NBCI).

- ✓ Diabetes mellitus: es un grupo de alteraciones metabólicas que se caracteriza por hiperglucemia crónica, debida a un defecto en la secreción de la insulina, a un defecto en la acción de la misma, o a ambas. Además de la hiperglucemia, coexisten alteraciones en el metabolismo de las grasas y de las proteínas.
- ✓ Especificidad: es la probabilidad de que un sujeto sano tenga un resultado negativo en la prueba
- ✓ Fotometría: Es la ciencia que se encarga de la medida de la luz, como el brillo percibido por el ojo humano. Es decir, estudia la capacidad que tiene la radiación electromagnética de estimular el sistema visual. Los analizadores hematológicos utilizan este principio de medición para determinar la concentración de hemoglobina en sangre.

- ✓ Glicemia: es la medida de concentración de glucosa libre en la sangre, suero o plasma sanguíneo. Durante el ayuno, los niveles normales de glucosa oscilan entre 70 y 100 mg/dL.
- ✓ Hemoglobina: Pigmento rojo contenido en los hematíes de la sangre de los vertebrados, cuya función consiste en captar el oxígeno de los alveolos pulmonares y comunicarlo a los tejidos, y en tomar el dióxido de carbono de estos y transportarlo de nuevo a los pulmones para expulsarlo.
- ✓ Hemoglobina glicosilada: Es una heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la hemoglobina con glúcidos unidos a cadenas carbonadas con funciones ácidas en el carbono 3 y el 4.
- ✓ Hiperglicemia: Aumento anormal de la cantidad de glucosa que hay en la sangre. Es el hallazgo básico en todos los tipos de diabetes mellitus, cuando no está controlada o en sus inicios.
- ✓ Rendimiento Global: Probabilidad que tiene una prueba para detectar sanos y enfermos.
- ✓ Sensibilidad: es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo.
- ✓ Valor predictivo negativo: es la probabilidad de no tener la enfermedad si el resultado de la prueba diagnóstica es negativo.
- ✓ Valor predictivo positivo: es la probabilidad de tener la enfermedad si el resultado de la prueba diagnóstica es positivo.

## CAPÍTULO II: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Se realizó una búsqueda de los últimos 10 años, en las páginas de Scielo Perú, Cochrane y la biblioteca virtual de salud, ciber tesis, utilizando descriptores tales como “hemoglobina glicosilada”, “HbA1c”, “validación” y “diabetes mellitus”, así como sus correspondientes traducciones al idioma inglés para su búsqueda en PubMed. Las referencias se señalan a continuación:

#### 2.1.1. Revisión de artículos Nacionales

No se encontraron estudios nacionales que evidencien la validación de la HbA1c; sin embargo, existen algunas investigaciones observacionales que utilizan la HbA1c para monitoreo, diagnóstico y comparación frente a otras pruebas que forman parte del estudio de la diabetes mellitus tipo 2. Las investigaciones son las siguientes:

Cueva Bacilio, Corina Cinthia. Evaluación de hemoglobina glicosilada y glucosa en pacientes con tratamiento antidiabético, atendidos en Laboratorio Quintanilla - Clínica Peruano Americana, enero - diciembre 2016. (La Libertad, 2017)

**Objetivo:** Evaluar la hemoglobina glicosilada y glucosa en pacientes con tratamiento antidiabético, atendidos en Laboratorio Quintanilla - Clínica Peruano Americana, enero - diciembre 2016, se hizo uso del sistema de datos del laboratorio y de las historias clínicas, teniendo en cuenta el grupo etáreo (35-70 años) y género de los pacientes.

**Material y Método:** El presente será un estudio descriptivo y de corte transversal, así mismo se consideró los criterios éticos para el uso de información en el informe, la muestra estuvo conformada por 200 pacientes.

**Resultados y conclusiones:** Fueron para grupo etéreo 67 pacientes (43,8%) de 153 varones y 14 pacientes (29,8%) de mujeres se encontraron dentro del rango de 55-64 años de edad de pacientes con tratamiento antidiabético, para glucosa 53 pacientes (34,6%) de 153 varones y 22 pacientes (46,8) de 47 mujeres presentaron valores óptimos de glucosa <130 mg/dL sin embargo 100 pacientes (65,4%) de 153 varones y 25 pacientes (53,2%) de 47 mujeres requieren intervención terapéutica, para hemoglobina glicosilada 108 pacientes (70,6%) de 153 varones y 33 pacientes (70,2%) de 47 mujeres presentaron valores óptimos con tratamiento, sin embargo 45 varones (29,4%) y 14 mujeres (29,8%) requieren intervención terapéutica ya que su valor supera el 8% de hemoglobina glicosilada, de acuerdo al tratamiento antidiabético teniendo en cuenta el examen de hemoglobina glicosilada 105 (85,4%) pacientes de 123 que toman metformina presentaron valores óptimos con tratamiento pero 18 pacientes (14,6%) requieren intervención terapéutica, 16 pacientes (66,7%) de 24 que tomaban glibenclamida presentaron valores óptimos con tratamiento y 8 pacientes (33,3%) requieren intervención terapéutica, 15 pacientes (57,7%) de 26 que tomaban metformina-glibenclamida presentaron valores óptimos con tratamiento y 11 pacientes (42,3%) requieren intervención terapéutica, 22 pacientes (81,5%) de 27 que tomaban metformina-glimepirida presentaron valores óptimos con tratamiento y 5 pacientes (18,5%) requerían intervención terapéutica (13).

La Rosa, L. y Rafael, N. Comportamiento de la hemoglobina glicosilada y glicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo II que reciben tratamiento antidiabético oral en la clínica internacional, 2015. (Lima, 2016)

**Objetivo:** Evaluar la hemoglobina glicosilada HbA1c y glicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo II que reciben tratamiento antidiabético oral en la Clínica Internacional durante el año 2015

**Material y Método:** La muestra estuvo conformada por 212 pacientes.

**Resultados y conclusiones:** Fueron para la hemoglobina glucosilada HbA1c al inicio 76% comportamiento regular y 18% comportamiento malo luego de seis meses encontramos 36% comportamiento regular y 6% comportamiento malo; para la glicemia encontramos al inicio 69% comportamiento regular y 22% comportamiento malo luego de seis meses 50% comportamiento regular y 14% comportamiento malo. La glicemia en ayunas al inicio fue 66 % y 25% en hombres como 74% y 15% en mujeres para comportamiento regular y malo; luego de seis meses fue 52% y 16% en hombres como 44% y 11% en mujeres. En cuanto a la hemoglobina glucosilada HbA1c con respecto al género al inicio fue 76% y 19% en hombres como 76% y 17% en mujeres para comportamiento regular y malo luego a los seis meses 39% y 5% en hombres como 29% y 8% en mujeres. El 59% fueron pacientes tratados con metformina presentando glicemia inicial: 79,4% regular comportamiento y un 11,9% malo, después de seis meses de tratamiento presentaron: 45,2% regular y un 6,3% malo. El 22,6% fueron pacientes tratados con tratamiento farmacológico glibenclamida+metformina presentando una glicemia inicial: 47,9% regular comportamiento y 39,6% malo después de seis meses 66,7% regular y un 25% malo. El mono fármaco metformina fue el tratamiento con mayor cantidad de pacientes iniciando la hemoglobina glicosilada: 84,9% regular comportamiento y un 8,7% malo luego de los seis meses de tratamiento fue: 25,4% regular y 2,4% malo. El tratamiento farmacológico combinado: glibenclamida +metformina, tratamiento con mayor prescripción médica, presentando la hemoglobina glicosilada inicial: 60.4% regular comportamiento y un 33,3% malo y luego de los seis meses de tratamiento fue: 60,4% regular y 8,3% malo (14).

Contreras Carreño, Sara. (Lima, 2014). Niveles de hemoglobina Glicosilada HbA1c y lipoproteínas plasmáticas, asociados a riesgo coronario en pacientes diabéticos en el Hospital Emergencia Grau EsSalud Lima 2012.

**Objetivo:** Determinar los niveles de hemoglobina Glicosilada HbA1c y lipoproteínas plasmáticas, asociados a riesgo coronario en pacientes diabéticos en el Hospital Emergencia Grau EsSalud Lima 2012.

**Material y Método:** El presente será un estudio de serie de casos transversal y analítico en el que se evaluarán las historias clínicas de los pacientes consecutivos con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 que acudan a ser atendidos en el consultorio externo del Servicio de Endocrinología del Hospital de Emergencias Grau en el lapso de 1 año, se aplicó una ficha de recolección de datos que contenía: Datos demográficos, datos de diabetes, resultados de laboratorio: Glucosa, HbA1c, lipoproteínas plasmáticas, entre otros. Se consideraron datos antropométricos como medida peso, talla, perímetro abdominal, además de considerarse, presión arterial. El análisis de datos se utilizó el programa STATA 10, considerándose estadísticamente significativamente un valor  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Los valores de HbA1c  $>7\%$  se asoció a riesgo coronario moderado y Muy alto en 24 (15%) y 27 (16,9%) respectivamente, los niveles de HbA1c 6,6 a 7% se asoció a un riesgo coronario muy alto en 9 (5,6%), y los niveles de HbA1c  $<$  de 6,5 % se asoció a un riesgo coronario muy bajo y moderado en 26 (16,2%) y 20 (12,5%) respectivamente. La asociación de lipoproteínas plasmáticas con riesgo coronario. Estuvieron asociadas a un riesgo coronario muy bajo: Colesterol  $<200$  mg/dl, en 50 (31,2%), HDL  $>40$  mg/dl en 29 (18,1%), LDL colesterol  $<100$ mg/dl en 28 (17,5%) y Triglicéridos  $<150$  mg/dl en 36 (22,5%).

**Conclusiones:** La HbA1c es un buen predictor del riesgo de enfermedad coronaria, valores superiores a 6,5% se encuentran asociado a riesgo coronario moderado a muy alta. La determinación de los niveles de HDL colesterol es un predictor importante asociado a riesgo coronario (15).

Quipuscoa Lázaro, María Flor. "Correlación de glucosa basal y hemoglobina glicosilada en pacientes con diabetes mellitus" (La Libertad, 2011)

**Objetivo:** Determinar la correlación y relación entre las pruebas bioquímicas de glicemia en ayunas y hemoglobina glicosilada en pacientes con diabetes mellitus.

**Material y Método:** Se determinaron y evaluaron las pruebas bioquímicas de glucosa basal y hemoglobina glicosilada en 225 pacientes (120 varones y 105 mujeres).

**Resultados:** Luego de la evaluación se determinó que existe un  $r = 0.67$  y un coeficiente de determinación  $r^2 = 0.452$  (para la regresión). La ecuación que permite la determinación de hemoglobina glicosilada considerando los valores de glicemia en ayunas es  $Y = 0.02X + 4.336$  ( $P < 0.05$ ) es útil para predecir HbA1c en base a datos de glicemia en ayunas.

**Conclusión:** Existe correlación entre glucosa basal y hemoglobina glicosilada (16).

### 2.1.2. Revisión de artículos Internacionales

Vijayakumar et al. Valor predictivo de la HbA1c en el diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 en niños y adultos. (USA, 2017).

**Objetivo:** Determinar la diabetes incidente (glucosa en plasma en ayunas (FPG)  $\geq 126$  mg / dL [7.0 mmol / L], (glucosa en plasma a las 2h (2hPG)  $\geq 200$  mg / dL [11.1 mmol / L], HbA1c  $\geq 6.5\%$  [8 mmol / mol], o diagnóstico clínico) en 2.095 niños sin diabetes de edades comprendidas entre 10-19 años controlados hasta la edad de 39 años, y en 2.005 adultos de 20 a 39 años monitoreados hasta los 59.

**Material y Método:** El presente es un estudio longitudinal. Se compararon las áreas bajo la curva (AUC) para HbA1c, FPG y 2hPG en la predicción de diabetes en 10 años.

**Resultados:** Indican que durante el seguimiento a largo plazo de niños y adolescentes que inicialmente no tenían diabetes, la tasa de incidencia de diabetes posterior fue cuádruple (en niños) tan alta y más de siete veces (en niñas) como alta en aquellos con HbA1c  $\geq 5.7\%$  como en aquellos con una tasa de HbA1c  $\leq 5.3\%$  más alta que la experimentada por adultos en las mismas categorías de HbA1c. Los análisis de característica receptor operador (ROC) no revelaron diferencias significativas entre HbA1c, FPG y 2hPG en sensibilidad y especificidad para identificar a niños y adolescentes que desarrollaron diabetes posteriormente.

**Conclusión:** La HbA1c es un predictor útil del riesgo de diabetes en niños y puede usarse para identificar prediabetes en niños con otros factores de riesgo de diabetes tipo 2 con el mismo valor predictivo que FPG y 2hPG (17).

Kharroubi et al. Evaluación de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) para el diagnóstico de la diabetes tipo 2 y la prediabetes en la población árabe palestina. (Palestina, 2014).

**Objetivo:** Comparar el potencial de la HbA1c para diagnosticar diabetes entre los árabes palestinos en comparación con la glucosa en plasma en ayunas (FPG).

**Material y Método:** Se reclutó una muestra transversal de 1370 hombres palestinos (468) y mujeres (902) sin diabetes conocida y mayores de 30 años. Se utilizó sangre completa para estimar HbA1c y plasma para FPG y perfil lipídico total. La glucosa plasmática en ayunas se usó como referencia para diagnosticar diabetes ( $\geq 126$  mg/dL) y prediabetes (100-125 mg/dL).

**Resultados:** El área bajo la curva característica operativa (AUC) del receptor para HbA1c fue del 81.9% para diagnosticar diabetes y del 63.9% para prediabetes. La concordancia entre HbA1c y diabetes diagnosticada por FPG fue moderada ( $\kappa = 0,498$ ) y baja con prediabetes ( $\kappa = 0.142$ ). El valor de corte óptimo para HbA1c para diagnosticar diabetes fue  $\geq 6.3\%$  (45 mmol / mol). La sensibilidad, la especificidad y la capacidad discriminante fueron 65.6% (53.1-76.3%), 94.5% (93.1-95.6%), 80.0% (72.8-87.3%), respectivamente. Sin embargo, el uso del valor de corte de  $\geq 6,5\%$  (48 mmol/mol) mejoró la especificidad. A este valor de corte, la sensibilidad, la especificidad y la capacidad discriminante fueron 57.4% (44.9-69.0%), 97.1% (96.0-97.9%) y 77.3% (71.0-83.5%). Para el diagnóstico de prediabetes con HbA1c entre 5.7-6.4% (39-46 mmol/mol), la sensibilidad, especificidad y la capacidad discriminante fueron 62.7% (57.1-67.9%), 56.3% (53.1-59.4%) y 59.5% (56.3 - 62.5%), respectivamente. La HbA1c al valor de corte de  $\geq 6.5\%$  (48 mmol/mol) por sí misma diagnosticó 5.3% y 48.3% como diabetes y prediabetes en comparación con 4.5% y 24.2% usando FPG, respectivamente. La media de HbA1c y FPG aumenta significativamente con el aumento del índice de masa corporal.

**Conclusión:** Las curvas ROC mostraron que la HbA1c podría usarse para diagnosticar diabetes en comparación con la FPG pero no para la prediabetes en los árabes palestinos, aunque solo cerca del 50% de los sujetos diabéticos fueron identificados por la HbA1c y la FPG (18).

Wang et al. Rendimiento de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y glucosa plasmática en ayunas en la detección de diabetes en pacientes sometidos a angiografía coronaria (Taiwan, 2013).

**Objetivo:** Determinar el rendimiento de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y la glucosa en plasma en ayunas (FPG), se comparó en el cribado de la diabetes mediante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) en pacientes sometidos a angiografía coronaria (CAG).

**Material y Método:** Se evaluaron pacientes sin diabetes conocida admitidos para CAG fueron elegibles. OGTT y HbA1c se evaluaron de 2 a 4 semanas después del alta hospitalaria. El rendimiento de HbA1c y FPG se evaluó mediante el uso de análisis de características operativas del receptor (ROC).

**Resultados:** Evidencian que la diabetes se diagnosticó en 83 de 400 pacientes (20,8%). El área bajo la curva ROC fue más alta para FPG que para HbA1c (0,81 vs. 0,73,  $P = 0,032$ ). Propusieron un algoritmo de cribado y lo validaron en otros 170 pacientes. En general, este algoritmo redujo el número de OGTT en un 71.4% (sensibilidad 74.4%, especificidad 100%).

**Conclusión:** La glucosa en plasma en ayunas (FPG) se desempeñó mejor que la HbA1c en el cribado de la diabetes en pacientes sometidos a angiografía coronaria (CAG). Un algoritmo de selección podría ayudar a reducir el número de prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) (19).

## **2.2. MARCO TEÓRICO**

### **2.2.1. Hemoglobina glicosilada (HbA1c)**

La HbA1c estructuralmente, está relacionada con la hemoglobina adulta (Hb A) y se forman no enzimáticamente por condensación de la glucosa u otros azúcares reductores con la Hb A. La HbA1c, se incrementa de dos a tres veces en los glóbulos rojos de pacientes diabéticos, y se ha convertido en un indicador cuantitativo aceptado para evaluar el control de la diabetes mellitus. También se están investigando posibles correlaciones de la HbA1c con complicaciones secundarias y secuelas de la enfermedad. Aunque el sitio principal de la unión de la molécula de hexosa a la hemoglobina está en el extremo N de las cadenas beta, recientemente se ha propuesto que la glicosilación de ambas cadenas alfa y beta puede tener lugar en múltiples sitios incluyendo en el extremo N de una cadena alfa y un grupo epsilon-amino de varios residuos de lisina en las cadenas alfa y beta. La glicosilación de la hemoglobina es una modificación de proteína no específica, no enzimática, postranslacional y se ha utilizado como modelo para modificaciones similares en otras macromoléculas tales como proteínas cristalinas de plasma y cristalino, e incluso insulina. Esta revisión considera las investigaciones actuales sobre la bioquímica, la biosíntesis y las implicaciones clínicas de las hemoglobinas glicosiladas y otras proteínas (20).

La hemoglobina glicada no es compuesto molecular único. Existen muchas especies moleculares en sangre, resultante de los muchos sitios potenciales de glicación en la molécula de hemoglobina, las diferentes formas moleculares de hemoglobina humana tal como HbA0 ( $\alpha_2\beta_2$ ), HbA2 ( $\alpha_2\delta_2$ ), HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ), y las numerosas variantes de hemoglobina tales como la HbS, HbC, HbE (21).

Además de los parámetros fisiológicos tales como la temperatura, pH, tiempo de vida de las proteínas, concentraciones de sustrato y factores individuales, el promedio de formación de cetoaminas es

dependiente de la reactividad de los grupos amino. Para la molécula de la Hb, con las cadenas  $\alpha_2$  y  $\beta_2$ , el grupo amino terminal de la cadena  $\beta$  es la más usual en glicosilarse. Ya que los hematíes son permeables a la glucosa, el promedio de formación de glico Hb es directamente proporcional a la concentración de glucosa en el cual los hematíes circulantes están expuestos (22).

Estas modificaciones post-traduccionales de la molécula de HbA para formar Glico Hb son esencialmente irreversibles, y la glicación de la hemoglobina durante toda la vida útil de los hematíes; el nivel de Glico Hb es una medida integrada de la media de glucosa en sangre durante estos 120 días (23).

## **2.2.2. Factores modificadores de la HbA1c**

### **a. Factores preanalíticos**

Con la excepción de la técnica colorimétrica, todos los métodos de uso común miden la aldimina lábil intermedio junto con Hb A. Un corto período de hiperglucemia antes de la toma de sangre conduce a un aumento agudo de la formación de aldimina que puede aumentar la concentración de HbA1c en un 10-20%. Por lo tanto, puede reducir la fiabilidad de la prueba como una medida de largo plazo control de la diabetes (24).

### **b. Factores biológicos**

La presencia de variantes genéticas de la hemoglobina tales como hemoglobinas S o C, por ejemplo, en condición heterocigótica, puede causar interferencias en la medición de HbA1c, los valores resultantes falsamente elevados o disminuido de acuerdo con el tipo de método de ensayo utilizado. La dosis de HbA1c no se aplica en condiciones homocigotos para hemoglobinas anormales, por cualquier método, por tanto, en estos casos, la hemoglobina está prácticamente ausente (25).

Las enfermedades que alteran el tiempo de supervivencia de los hematíes, como la anemia hemolítica y la hemorragia, puede resultar en resultados falsamente bajos (25).

La presencia de grandes cantidades de vitaminas C y E se describe como uno de los factores que puede inducir resultados falsamente bajos inhibiendo el proceso de glicación de la hemoglobina (25).

Los estados de anemia por deficiencia de hierro, vitamina B12 o ácido fólico, en el que hay un aumento de supervivencia de hematíes, se puede observar valores falsos elevados de HbA1c (25).

La presencia de hemoglobinas modificadas químicamente, tales como, por ejemplo, la hemoglobina carbamylada asociada a la uremia y la hemoglobina acetilada formadas después de la ingesta de salicilatos pueden aumentar falsamente los resultados (25).

La hiper trigliceridemia, hiperbilirrubinemia, el alcoholismo crónico y el uso crónico de opiáceos son otra de las condiciones clínicas que pueden causar aumento de la HbA1c (25).

### **2.2.3. Usos de la HbA1c**

- a. Monitoreo:** La concentración de HbA1c se utiliza ampliamente para la monitorización rutinaria del estado glicémico a largo plazo en pacientes con diabetes mellitus tipo I y II. La HbA1c es el índice de la glicemia media y, como tal, documenta el grado de control glicémico, la respuesta a la terapia y el riesgo de desarrollar o empeorar las complicaciones de la diabetes (26).
  
- b. Diagnóstico:** Considerando una mejor normalización de la prueba y datos recientes que demuestran la relación con la retinopatía, un comité de expertos internacionales recomendó utilizar la concentración de HbA1c para diagnosticar la diabetes. Este punto de vista ha sido adoptado en muchos países, entre ellos Estados Unidos, Japón y el Reino Unido. Sin embargo, la aplicación en la

práctica diaria varía de reemplazar la prueba de tolerancia a la glucosa y/o de glucosa en ayunas de plasma a utilizar las mediciones de HbA1c en paralelo a estas pruebas (27). La OMS recomienda que la HbA1c puede utilizarse como prueba diagnóstica para la diabetes, siempre que existan rigurosas pruebas de aseguramiento de la calidad y los ensayos estén estandarizados con criterios alineados con los valores internacionales de referencia y no existan condiciones que impidan su medición exacta. Estas condiciones incluyen embarazo, sospecha de diabetes tipo I, una corta duración de los síntomas de la diabetes, enfermedades agudas, recibir medicamentos que pueden causar un rápido aumento en el nivel de glucosa, daño pancreático, hemoglobinopatías, anemia, insuficiencia renal e infección por el VIH (28).

- c.** Embarazo: Una aplicación específica es el uso de las mediciones de HbA1c durante el embarazo en pacientes con diabetes para determinar el riesgo perinatal mínimo para la madre y la salud máxima del feto. El control riguroso antes y durante el embarazo disminuye el riesgo de malformaciones congénitas, los lactantes con sobrepeso, así como las complicaciones del embarazo y el parto relacionados con el mal control de la glucemia (29).
  
- d.** Evaluación de la calidad en cuidados de la DM: Las autoridades de atención de salud utilizan indirectamente las mediciones de HbA1c al evaluar la calidad del cuidado de la diabetes. Se controla la frecuencia (uso) de los proveedores de atención de salud y el valor medio o la proporción de pacientes por debajo de un objetivo específico (30).

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS, VARIABLES Y DEFINICIONES

### OPERACIONALES

#### 3.1. HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN

Ho: El rendimiento global de la HbA1c en el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes atendidos en el Hospital III Yanahuara de Arequipa, periodo 2017, no es superior al 75%

Ha: El rendimiento global de la HbA1c en el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes atendidos en el Hospital III Yanahuara de Arequipa, periodo 2017, es superior al 75%

#### 3.2. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

Variable	Indicador	Categorías	Escala de medición
<b>Hemoglobina glicosilada</b>	Concentración de HbA1c expresada en (%)	Porcentaje (%)	Numérica de razón
<b>Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)</b>	Presencia o ausencia de la DM2 según niveles de glicemia	No (0) Si (1)	Categórica dicotómica
<b>Hipertensión arterial (HTA)</b>	Presencia o ausencia de HTA	No (0) Si (1)	Categórica dicotómica
<b>IMC</b>	Evaluación del IMC en categorías definidas por la OMS	Peso normal: 20-24 kg/m <sup>2</sup> (0) Sobrepeso: 25-29.9 kg/m <sup>2</sup> (1) Obesidad: > 30 kg/m <sup>2</sup> (2)	Categórica politómica
<b>Anemia</b>	Presencia o ausencia de anemia según niveles de hemoglobina	No (0) Si (1)	Categórica dicotómica
<b>Edad</b>	Expresada en años	>42años	Numérica discreta
<b>Sexo</b>	Según DNI	Varón (0) Mujer (1)	Nominal dicotómica

IMC: Índice de Masa Corporal; OMS: Organización Mundial de la Salud.

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

### **4.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

#### **4.1.1. Tipo de investigación**

- **Según la intervención:** Observacional
  
- **Según el tiempo de estudio:** Transversal
  
- **Según la fuente de toma de datos:** Retrospectivo
  
- **Según el tratamiento estadístico de las variables:** Analítico

#### **4.1.2. Nivel de Investigación:** Relacional

#### **4.1.3. Diseño:** No experimental, epidemiológico, analítico.

### **4.2. ÁMBITO DE ESTUDIO**

La investigación fue llevada a cabo en el Hospital III Yanahuara en Arequipa, del cual se colectaron los datos obtenidos por el Programa de Diabetes Mellitus de dicho Hospital, correspondientes a todo el año 2017.

La construcción del Policlínico de Yanahuara mediante decreto Ley 23161 del 30 de marzo de 1982, ubicándolo en el distrito de Yanahuara de la ciudad de Arequipa con el objetivo claro de brindar atención de salud conjunta orientada a los asegurados y a la población en general.

Mediante Resolución de Gerencia General N° 136-GG-IPSS-96. El 14 de agosto de 1996, se eleva a la categoría de Hospital II al Policlínico de Yanahuara. Denominándose Hospital II-Yanahuara. Un 16 de marzo del año 2000, el Hospital II Yanahuara es elevado a Hospital III.

### **4.3. POBLACIÓN Y MUESTRA DE LA INVESTIGACIÓN**

#### **4.3.1. Población**

Estuvo constituida por todos los registros de pacientes que fueron evaluados como parte del programa de vigilancia de Diabetes Mellitus en el Hospital III Yanahuara de Arequipa durante todo el año 2017. El número de atenciones ascendió a 98447 individuos; aunque es preciso señalar que, para fines de estimación del tamaño de muestra, no se requirió conocer la cantidad de la población de estudio, considerando que se realizó la validación diagnóstica de una prueba de laboratorio.

#### **4.3.2. Criterio de Inclusión:**

- ✓ Individuos de ambos sexos y de 40 años de edad a más.
- ✓ Pacientes atendidos en el programa de diabetes mellitus del hospital III Yanahuara periodo 2017.

#### **4.3.3. Criterio de Exclusión:**

- ✓ Estar bajo un esquema de tratamiento anti hiperglicémico.
- ✓ Pacientes con enfermedades oncohematológicas.
- ✓ Pacientes que hayan tenido procedencias distintas a Arequipa.
- ✓ Mujeres gestantes.

#### **4.3.4. Técnica de muestreo**

##### **Determinación del tamaño de la muestra**

Considerando que se estimó el rendimiento de la prueba (HbA1c) como parámetro general del proceso de validación diagnóstica para la DM2, y tomando como referencia de comparación, los diagnósticos confirmatorios en función a la glicemia basal mayor a 126 mg/dL (criterio establecido por OMS), se estimó el tamaño de muestra utilizando el análisis de curva ROC (receiver operating characteristics) (31). Para alcanzar una potencia del 99%, se requirió de 500 individuos enfermos (con DM) y 500 individuos sanos (sin DM); esto fue capaz de detectar una diferencia de 0.069 entre un área bajo la curva (AUC) con una hipótesis nula de 0.75 y un AUC con hipótesis alterna de 0.819, utilizando una prueba z de dos colas, a un nivel de significancia de 0.05.

Los datos son respuestas discretas (escala de calificación). El AUC se calculó entre las tasas de falsos positivos de 0.000 y 1.000. La relación de la desviación estándar de las respuestas en el grupo negativo a la desviación estándar de las respuestas en el grupo positivo fue 1,000. Resumiendo, se utilizaron los siguientes parámetros de cálculo:

Potencia	N+	N-	AUC0*	AUC1*	Dif*	AUC0	AUC1	Dif	Alfa	Beta
99.28%	500	500	0.75	0.819	0.069	0.75	0.819	0.069	0.05	0.0071

Donde:

Potencia	Es la probabilidad de rechazar una hipótesis nula falsa.
N+	Es el tamaño de muestra de la población positiva (enferma).
N-	Es el tamaño de muestra de la población negativa (sana).
AUC0*	Es el área ajustada bajo la curva ROC bajo la hipótesis nula.
AUC1*	Es el área ajustada bajo la curva ROC bajo la hipótesis alterna.
Dif*	Es $AUC1^* - AUC0^*$ . Esta es la diferencia ajustada para ser detectada.
AUC0	Es el área ajustada bajo la curva ROC bajo la hipótesis nula.
AUC1	Es el área ajustada bajo la curva ROC bajo la hipótesis alterna.
Dif	Es $AUC1 - AUC0$ . Esta es la diferencia a ser detectada.
Alfa	Es la probabilidad de rechazar una verdadera hipótesis nula.
Beta	Es la probabilidad de aceptar una hipótesis nula falsa.

El cálculo fue realizado con el módulo estadístico para estimación de tamaño de muestra PASS versión 11 (32).

#### 4.3.5. Elección de los miembros de la muestra

Dado que la población de estudio estuvo constituido por 98447 individuos, se realizó un filtro de todos aquellos que cumplan estrictamente con los criterios de elegibilidad señalados en el numeral 4.3.1., para posteriormente proceder con el proceso de aleatorización, de tal modo que la muestra seleccionada fue representativa de la población de estudio.

#### 4.4. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

##### 4.4.1. Instrumentos

Ficha electrónica de recolección de datos: se utilizó una hoja de cálculo en Excel para ingresar los datos de las variables de estudio y construir una base de datos primaria en función a los registros proporcionado por el Programa de Diabetes Mellitus del Hospital III Yanahuara. Ver anexo 01.

##### 4.4.2. Criterios de validez y confiabilidad de los instrumentos

El instrumento (ficha de recolección de datos) fue sometida a un proceso de evaluación por expertos, los cuales estuvieron integrados por tres profesionales de la salud con experiencia en el rubro de la investigación. El juicio por expertos permitió evaluar las dimensiones de las variables de estudio que debieron estar en función al cumplimiento de los objetivos del estudio. Las puntuaciones obtenidas por cada experto permitieron estimar el alfa de Cronbach con el software Stata 14.0, como se aprecia a continuación:

```
Test scale = mean(unstandardized items)
Reversed items:  var1 var7 var8

Average interitem covariance:          1
Number of items in the scale:         10
Scale reliability coefficient:         0.7444
```

Como se aprecia, el alfa de Cronbach tuvo un valor de 0.7444, y según la siguiente tabla, se concluye que el instrumento presento una **consistencia aceptable**.

<b>Cronbach's alpha</b>	<b>Internal consistency</b>
$\alpha \geq 0.9$	Excellent
$0.9 > \alpha \geq 0.8$	Good
$0.8 > \alpha \geq 0.7$	Acceptable
$0.7 > \alpha \geq 0.6$	Questionable
$0.6 > \alpha \geq 0.5$	Poor
$0.5 > \alpha$	Unacceptable

Fuente: Cronbach's Alpha: Simple Definition, Use and Interpretation

La confiabilidad del proceso de recolección de datos fue sometida a un estricto proceso de revisión y doble digitación, a fin de no cometer errores de transcripción durante el registro. Además, se solicitó los resultados de control de calidad interno del laboratorio del Hospital III Yanahuara, para verificar que no hubiesen desviaciones importantes durante el año 2017, para las pruebas como glucosa en sangre, HbA1c y Hb total; cuyos valores de coeficientes de variación fueron los siguientes:

<b>Pruebas</b>	<b>Nivel normal</b>			<b>Nivel patológico</b>		
	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>C.V.%</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>C.V.%</b>
HbA1c	5.8	0.72	12.41	6.7	0.90	13.43
Glucosa	87.4	8.3	9.50	167.5	12.8	7.64
Hemoglobina	11.1	1.0	9.01	14.9	1.4	9.40

Observación: Análisis realizado sobre la corrida de 186 controles durante el año 2017

Estadísticamente, los coeficientes de variación para un ensayo de laboratorio no deberían ser superior al 15%, en nuestro caso, ninguno de los CV sobrepasaron ese valor umbral.

#### **4.5. PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LOS DATOS**

Los datos colectados en la hoja de cálculo Excel, fueron tratados tal cual figuran en la operacionalización de variables. Se asignaron códigos numéricos a los resultados que provinieron de variables categóricas (esto con la finalidad de que la data se encuentre estrictamente codificado, requisito indispensable para su posterior etiquetado en el

software STATA). Los resultados numéricos fueron ingresados tal cual se obtuvieron. Finalmente, la información fue exportada al paquete estadístico STATA versión 15, para iniciar el análisis de los datos, construcción de tablas y gráficos.

#### **4.6. TÉCNICAS PARA EL PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS**

Se realizó un análisis descriptivo: Para las variables numéricas se calcularon medidas de tendencia central (media y desviación estándar). Las variables numéricas también fueron convertidas a categóricas, y el cálculo de frecuencias relativas. El rendimiento de la prueba HbA1c fue evaluada usando el análisis de curva ROC (Receiver Operating Characteristic, o Característica Operativa del Receptor), a través del estimado AUC (Area under curve o área bajo la curva), y su intervalo de confianza al 95%. Los parámetros de validación diagnóstica fueron estimados en tablas tetracóricas y se obtendrá valores para la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo (VPP y VPN), correctamente clasificados y concordancia mediante el estadístico kappa. La redefinición del nuevo punto de corte para la HbA1c fue obtenida también por el análisis ROC, en función a la exploración de valores de sensibilidad y especificidad, razón de verosimilitudes positiva y negativa (LR+ y LR-) y porcentaje de correctamente clasificados. Finalmente, la comparación de la proporción de personas con diabetes mellitus identificado con el nuevo punto de corte para la HbA1c versus el punto de corte establecido por el fabricante fue evaluada con la prueba chi cuadrado de Pearson, tomando como diferencia significativa un valor de probabilidad menor a 0.05.

#### **4.7. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El proyecto de tesis fue presentado a la dirección general del Hospital III Yanahuara, y se solicitó formalmente el uso y acceso de datos para la construcción de la base de datos. Tomando en cuenta que se utilizó información de los registros generados en el Programa de Diabetes Mellitus del Hospital III Yanahuara, no se requirió del uso de un consentimiento informado, puesto que los resultados fueron históricos.

Los datos fueron utilizados estrictamente para dar cumplimiento a los objetivos planteados en el proyecto de tesis, y su manejo fue en estricta confidencialidad, utilizando información codificada y sin datos que vulneren la privacidad de cada individuo.

## CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1. RESULTADOS

**Tabla 1.** Características descriptivas de la población de estudio

Características de la población	Sin DM2 (n=500)	Con DM2 (n=500)
Edad (años)	61.9±12.0*	65.2±10.9
Peso (kg)	76.6±17.2*	69.6±15.1
Talla (cm)	165.4±9.5*	166.2±10.4
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28.0±5.8*	25.2±4.7
PAD (mm Hg)	85.2±14.4*	81.1±13.0
PAS (mm Hg)	146.6±28.4*	128.9±26.3
Glicemia (mg/dL)	92.6±10.4*	199.6±71.3
Hemoglobina (g/dL)	14.2±1.57*	14.3±1.5
Hemoglobina glicosilada (%)	5.6±0.3*	9.3±1.9
Sexo (%)		
Varón	16.60	21.20
Mujer	33.40	28.80
Hipertensión arterial (%)		
No	22.60	35.40
Si	27.40	14.60
Categorías de IMC (%)		
Normal	16.40	27.40
Sobrepeso	16.90	15.90
Obesidad	16.70	6.70
Anemia (%)		
No	43.40	44.60
Si	6.60	5.40

\*media ± desviación estándar

#### Descripción e interpretación

Las características demográficas fueron similares entre ambos grupos de estudio.

La única característica visiblemente diferente entre grupos fue el promedio de glicemia basal y concentración de HbA1c.

**Tabla 2.** Identificación del cut-off de HbA1c para el diagnóstico de DM2

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Correctamente Clasificados	LR+	LR-
( >= 4.5 )	100.00%	0.00%	50.00%	1.0000	
( >= 4.53 )	100.00%	0.00%	50.00%	1.0000	
( >= 4.6 )	100.00%	0.20%	50.10%	1.0020	0.0000
( >= 4.7 )	100.00%	0.40%	50.20%	1.0040	0.0000
( >= 4.8 )	100.00%	1.00%	50.50%	1.0101	0.0000
( >= 4.9 )	100.00%	1.60%	50.80%	1.0163	0.0000
( >= 5 )	100.00%	2.20%	51.10%	1.0225	0.0000
( >= 5.1 )	100.00%	5.00%	52.50%	1.0526	0.0000
( >= 5.2 )	100.00%	7.20%	53.60%	1.0776	0.0000
( >= 5.3 )	100.00%	11.20%	55.60%	1.1261	0.0000
( >= 5.4 )	100.00%	18.20%	59.10%	1.2225	0.0000
( >= 5.5 )	100.00%	25.60%	62.80%	1.3441	0.0000
( >= 5.6 )	100.00%	35.20%	67.60%	1.5432	0.0000
( >= 5.64 )	100.00%	44.40%	72.20%	1.7986	0.0000
( >= 5.7 )	100.00%	55.20%	77.60%	2.2321	0.0000
( >= 5.8 )	100.00%	55.40%	77.70%	2.2422	0.0000
( >= 5.9 )	100.00%	69.00%	84.50%	3.2258	0.0000
( >= 6 )	100.00%	80.40%	90.20%	5.1020	0.0000
( >= 6.1 )	100.00%	88.00%	94.00%	8.3333	0.0000
( >= 6.2 )	100.00%	97.60%	98.80%	41.6666	0.0000
( >= 6.3 )	100.00%	99.00%	99.50%	100.0000	0.0000
( >= 6.4 )	100.00%	99.60%	99.80%	249.9990	0.0000
( >= 6.8 )	100.00%	100.00%	100.00%		0.0000
( >= 6.9 )	97.60%	100.00%	98.80%		0.0240
( >= 7 )	95.00%	100.00%	97.50%		0.0500
( >= 7.1 )	93.20%	100.00%	96.60%		0.0680
( >= 7.14 )	91.20%	100.00%	95.60%		0.0880
( >= 7.2 )	91.00%	100.00%	95.50%		0.0900
( >= 7.3 )	87.80%	100.00%	93.90%		0.1220
( >= 7.4 )	85.80%	100.00%	92.90%		0.1420
( >= 7.5 )	82.80%	100.00%	91.40%		0.1720
( >= 7.54 )	82.60%	100.00%	91.30%		0.1740
( >= 7.6 )	80.20%	100.00%	90.10%		0.1980
( >= 7.7 )	78.00%	100.00%	89.00%		0.2200
( >= 7.8 )	72.40%	100.00%	86.20%		0.2760
( >= 7.9 )	70.40%	100.00%	85.20%		0.2960
( >= 8 )	67.40%	100.00%	83.70%		0.3260

LR+ y LR-: Razón de verosimilitudes positivo y negativo (Likelyhood Ratio)

### Descripción e interpretación

Para cumplir con el primer objetivo específico de la investigación se realizó un análisis exploratorio en función a las características operador receptor (ROC), el cual permitió estimar el nuevo punto de corte para discriminar pacientes con y sin DM2. El análisis exploratorio consistió en identificar el cut-off donde se alcanzó la máxima sensibilidad, especificidad, porcentaje de correctamente clasificados y razón de verosimilitud positiva (LR+), cuyo valor fue de 6.4%.

**Tabla 3.** Parámetros de validación diagnóstica de DM2 usando la prueba de HbA1c.

Presencia de DM2 según HbA1c	DM2		Total
	No	Si	
No	500	12	512
Si	0	488	488
Total	500	500	1000

### **Descripción e interpretación**

La identificación del nuevo punto de corte permitió definir que todo paciente que tenga una HbA1c mayor o igual a 6.4% era un valor diagnóstico de DM2. Y de acuerdo a esto, se pudo cumplir con el segundo objetivo específico de la investigación, en función a la comparación de proporciones obtenida por la prueba HbA1c y la glicemia basal en ayuna de 12 horas.

**Tabla 4.** Parámetros de validación diagnóstica de DM2 usando la prueba de HbA1c

<b>Parámetro de validación</b>	<b>Valor (%)</b>
Sensibilidad	97.60
Especificidad	100.00
Valor predictivo positivo	---
Valor predictivo negativo	97.66
Correctamente clasificados	98.80
Concordancia Kappa	97.60

#### **Descripción e interpretación**

Se encontró una especificidad del 100% y una sensibilidad del 97.6%, además de una concordancia del 97.6%. Los parámetros estimados como parte de la validación diagnóstica evidencian que la prueba de HbA1c presenta buenas características para ser usada como herramienta diagnóstica de DM2 y superaron el 80% teórico establecido en la hipótesis de investigación.

**Tabla 5.** Proporción de Diabetes Mellitus según HbA1c

<b>Características de la población</b>	<b>Sin DM2 (n=512)</b>	<b>Con DM2 (n=488)</b>
Sexo (%)		
Varón	17.10	20.70
Mujer	34.10	28.10
Hipertensión arterial (%)		
No	23.30	34.70
Si	27.90	14.10
Categorías de IMC (%)		
Normal	17.10	26.70
Sobrepeso	17.20	15.60
Obesidad	16.90	6.50
Anemia (%)		
No	44.30	43.70
Si	6.90	5.10

### **Descripción e interpretación**

Habiendo asegurado la validación de la HbA1c para el diagnóstico de la DM2, se estimó la proporción de la misma según variables de interés epidemiológico como sexo, hipertensión arterial, categorías de IMC y anemia; esto con la finalidad de dar cumplimiento al tercer objetivo específico de la investigación. Así mismo, se identificó una proporción de DM2 del 48.8%; mientras que la proporción encontrada con el punto de corte de 6.0%, fue del 56.0%, valor diferente significativamente al encontrado con el nuevo punto de corte. Así mismo se estimó la proporción de DM2 según el resto de variables independientes.

**Tabla 6.** Evaluación del rendimiento de la prueba de HbA1c para el diagnóstico de DM2

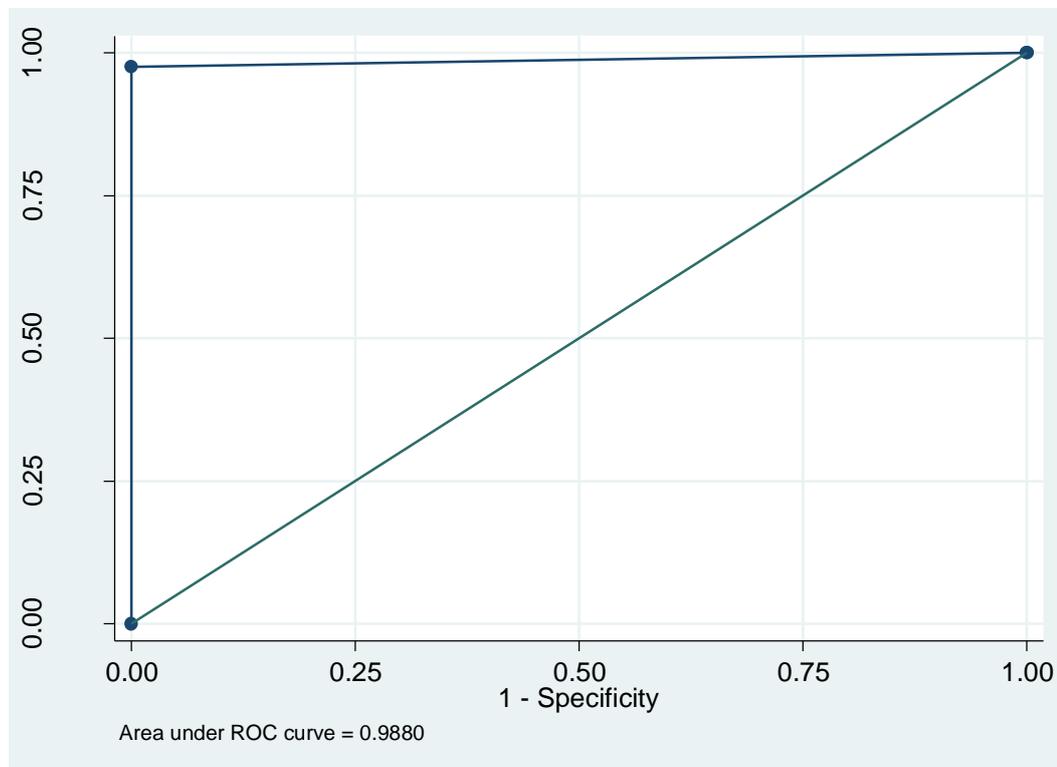
<b>N</b>	<b>AUC</b>	<b>EE</b>	<b>IC95</b>
1000	0.9880	0.0034	0.98129 – 0.99471

AUC: Área bajo la curva, EE: Error estándar, IC95: Intervalo de confianza al 95%

### **Descripción e interpretación**

Finalmente, la investigación tuvo por objetivo principal estimar el rendimiento global de la HbA1c en el diagnóstico de DM2. Para ello, se estimó el área bajo la curva (AUC: area under curve) como parámetro de rendimiento global de una prueba diagnóstica. Se evidenció que el valor AUC fue de 98.8%, un valor que corresponde a una prueba de excelente rendimiento para el diagnóstico de una enfermedad, y además supera significativamente al 75% teórico establecido en la hipótesis de investigación.

**Gráfico 1.** Rendimiento global de la prueba de HbA1c para el diagnóstico de DM2



### Descripción e interpretación

El rendimiento diagnóstico de la prueba de HbA1c también fue representada mediante el gráfico derivado del análisis ROC, donde se aprecia un área que abarca casi toda la sensibilidad óptima esperada en una prueba diagnóstica.

**Tabla 7.** Estimación del rendimiento de la prueba de HbA1c para el diagnóstico de DM2 según variables independientes

Variable	N	AUC	EE	IC95
Sexo				
Varón	378	0.9882	0.0052	0.97797 – 0.99845
Mujer	622	0.9878	0.0045	0.97894 – 0.99676
Grupo etario				
≤64 años	514	0.9872	0.0052	0.97713 – 0.99734
>64 años	486	0.9887	0.0046	0.97971 – 0.99765
Anemia				
No	880	0.9899	0.0033	0.98338 – 0.99644
Si	120	0.9722	0.0157	0.94139 – 1.00000
Categoría IMC				
Normal	438	0.9872	0.0048	0.97787 – 0.99658
Sobrepeso	328	0.9906	0.0054	0.97996 – 1.00000
Obesidad	234	0.9851	0.0105	0.96455 – 1.00000
HTA				
No	580	0.9901	0.0037	0.98285 – 0.99737
Si	420	0.9829	0.0076	0.96808 – 0.99768

AUC: área bajo la curva (Area under curve); EE: Error estándar; IC95: Intervalo de confianza al 95%

### Descripción e interpretación

Así mismo, para verificar el efecto de confusión generada por otras variables epidemiológicas, se estimó el AUC por cada categoría encontrada en las variables de estudio. En general, el valor del AUC no baja del 97%, el cual aún corresponde a un rendimiento excelente de la prueba de HbA1c para el diagnóstico de DM2.

## 5.2. DISCUSIÓN

Existe evidencia suficiente que demuestra que las personas que tienen DM2 y no son diagnosticadas de forma oportuna o peor aún que no hayan sido diagnosticadas, la tasa de mortalidad se incrementa, así como el riesgo de enfermedad cardiovascular (33, 34). Según agencias internacionales, el diagnóstico se realiza principalmente en función a la glicemia en condiciones de ayuno y la prueba de tolerancia oral a la glucosa; sin embargo, ya es conocido desde mucho tiempo que ambas pruebas están supeditadas a sesgo debido a las limitaciones que se tiene para controlar un ayuno de 12 horas adecuado, así como otros factores que pueden modificar la glicemia, y por ende el diagnóstico mal clasificado de DM2 (35, 36). Teniendo en cuenta las limitaciones del uso de glucosa en ayunas y la prueba de tolerancia oral a la glucosa en el diagnóstico de la DM2, durante los últimos años, cada vez más se reconoce la necesidad de desarrollar herramientas útiles y confiables para el diagnóstico temprano de la DM2.

El Comité de Expertos en Diagnóstico y Clasificación de la DM emitió un informe de consenso en junio de 2009, recomendando que se usara un nivel de HbA1c  $\geq 6.5\%$  para diagnosticar diabetes, y la ADA reconoció esta decisión en el 2010. Los valores de HbA1c también pueden usarse para predecir la incidencia de DM2; sin embargo, muchos autores han investigado las características de diagnóstico de la HbA1c para la evaluación de la DM2. Muchos países aún no han combinado su uso para este propósito y no hay consenso sobre un punto de corte adecuado de la HbA1c para el diagnóstico de la DM2. La inclusión de HbA1c aumenta la viabilidad y la diseminación del tamizaje de DM2 porque elimina la necesidad de ayunar (37, 38). Sin embargo, los criterios de HbA1c son relativamente nuevos, y todavía hay inquietudes, un punto de corte, el cual idealmente debe ser evaluado por cada laboratorio clínico.

En ese sentido, el objetivo de esta investigación fue estimar el rendimiento que tiene la prueba de HbA1c en el diagnóstico de la DM2.

Los resultados de la investigación demuestran que el nivel de HbA1c fue superior en las personas con diagnóstico de DM2 según la prueba de glucosa plasmática en ayunas y la prueba de tolerancia oral a la glucosa, presentando diferencias significativas ( $p < 0.05$ ). Así mismo, se evaluaron variables que potencialmente podían influir en el cambio de los niveles de HbA1c en los 2 grupos de estudio, tales como hemoglobina, presión arterial, índice de masa corporal, y las categorías que permiten la identificación de anemia, hipertensión arterial y obesidad; así como sexo. En todos los casos, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio, lo cual brinda una idea general de que dichas variables no generaron influencia significativa sobre los niveles de HbA1c.

El análisis exploratorio para identificar el punto de corte de la HbA1c que permite definir el diagnóstico de DM2, se realizó mediante el análisis ROC (Receiver Operating Characteristic) cuyo valor obtenido fue de 6.4%. Esto quiere decir que un individuo que tenga un valor igual o superior a 6.4% es diagnóstico de DM2. En estudios previos, el punto de corte de HbA1c para la detección de DM2 osciló entre 5.3 y 6.1% en estudios poblacionales australianas y americanas (39). En un estudio en Hong Kong, el punto de corte óptimo de la HbA1c fue de 6.1% para detectar DM2 con una sensibilidad de 77.5% y una especificidad de 78.8% (40). Nuestros resultados son ligeramente más altos que los reportados en la literatura previa; y esto puede deberse al efecto generado por la altitud, que condiciona a su vez el aumento de hemoglobina total en sangre y por ende de la HbA1c (41). El punto de corte obtenido es comparable con lo reportado por Mohan et al. (42), quienes informaron que un punto de corte de 6.1% tiene capacidad para detectar DM2 en comparación al uso de la glucosa plasmática postprandial de 2 h, y el punto de corte de 6,4% para la DM2 con glucosa plasmática en ayunas.

La definición del punto de corte de la HbA1c para el diagnóstico de la DM2 permitió categorizar los resultados y establecer un análisis en tablas de contingencia en comparación a los individuos previamente diagnosticados con DM2; y de ese modo estimar los parámetros de validación diagnóstica de la prueba. La sensibilidad y especificidad obtenida para la prueba de HbA1c fue del 97.6 y 100.0%, respectivamente. Los resultados difieren a lo reportado en un estudio de cohorte francés de 2820 individuos cuyo punto de corte fue de 5,9%, con una sensibilidad del 64% y especificidad del 77% (43). El Comité experto de la ADA recomienda utilizar los valores de glicemia basal y HbA1c con valores por encima de 130 mg/dL y 6.0% como diagnóstico de DM2; sin embargo haciendo hincapié en la validación del punto de corte diagnóstico de la HbA1c (44).

La proporción de DM2 encontrada con el nuevo corte bajó del 50% a 48.8 no encontrándose diferencias significativas, por lo que la prueba de HbA1c puede servir como reemplazo en el diagnóstico de la DM2. Así mismo, no se evidenciaron diferencias significativas entre las proporciones de DM2 según sexo, hipertensión arterial, categorías de IMC y anemia. La sensibilidad y especificidad de la HbA1c como prueba de detección varían según la población evaluada y el umbral utilizado para definir la DM2. En un estudio, utilizando el mismo estándar de referencia, la especificidad y la sensibilidad de un punto de corte de HbA1c de 6.5% fueron 79% y 44%, respectivamente; ellos evaluaron las características de diagnóstico de HbA1c para la evaluación de la DM2. Sus resultados demuestran que la asociación entre la HbA1c y DM2 es independiente de la edad, el sexo, la hipertensión, el tabaquismo y el IMC. Recomendaron la HbA1c como una herramienta adecuada para el diagnóstico de diabetes tipo 2 (45). En un estudio prospectivo de cohortes de 26563 mujeres seguidas durante 10 años, con una HbA1c inicial en el quintil más alto (HbA1c > 5.22%), el riesgo relativo ajustado de diabetes fue de 8.2 (IC95: 6.0-11.1). Se estima que un total de 13.1 millones de habitantes adultos tienen DM y que 40 millones de adultos

tienen el riesgo de desarrollar diabetes y enfermedades cardiovasculares. Sus resultados sugieren que los enfoques de glucosa y HbA1c deben usarse juntos para el cribado y el diagnóstico de diabetes y prediabetes (38). Los criterios de HbA1c para identificar pacientes con alteración de la regulación de glucosa (IFG) se derivaron de datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, de 2005 a 2006. Una HbA1c con punto de corte de 5.7% tuvo la mejor sensibilidad (39%) y especificidad (91%) para identificar casos de IFG. La ADA seleccionó el punto de corte para HbA1c entre 5.7% a 6.4% para reflejar un mayor riesgo de diabetes (46).

El análisis de la curva ROC indicó un buen rendimiento de HbA1c en el diagnóstico de la DM2, ya que se estimó un valor AUC de 98.8%, el cual corresponde a un rendimiento muy elevado (47). Otros estudios han reportado valores AUC de 95.8% (IC 95% 0.946-0.970), tomando en consideración el punto de corte de HbA1c 6.1%, sensibilidad del 86% (IC95: 82-89%) y especificidad del 92% (IC95: 88-95%) (48). Finalmente, se puede decir que la prueba de HbA1c proporciona una determinación simple en una sola muestra y que refleja la glicemia en ayunas como la postprandial. La prueba de HbA1c con los puntos de corte propuestos muestra un rendimiento prometedor como se indica en este estudio. Las pruebas confirmatorias para DM2 como la tolerancia oral a la glucosa o prueba postprandial puede ser útil en algunos entornos clínicos para el diagnóstico; sin embargo, tiene algunos inconvenientes en términos de su aplicabilidad y tolerabilidad del paciente. Sin embargo, la determinación de HbA1c es simple, económica, se puede realizar en una sola ocasión y no requiere ayuno. La cantidad de sangre es manejable, por lo que es una prueba más adecuada para diagnosticar la diabetes.

## CONCLUSIONES

- ✓ El rendimiento global de la HbA1c en el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes atendidos en el Hospital III Yanahuara de Arequipa, periodo 2017, fue del 98.8%, valor estadísticamente superior al 75%
- ✓ Los parámetros de validación diagnóstica (sensibilidad y especificidad) obtenida para la HbA1c en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el Hospital III Yanahuara de Arequipa, periodo 2017, fueron del 97.6 y 100.0%, respectivamente, y son estadísticamente superiores al 80%.
- ✓ El nuevo punto de corte de la HbA1c que discrimina pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el Hospital III Yanahuara de Arequipa, periodo 2017 fue del 6.4%, la cual es diferente significativamente al punto de corte establecido por el método del kits usado que fue del 6.0%.
- ✓ La proporción de individuos con diabetes mellitus tipo 2 según el nuevo punto de corte para la HbA1c en los atendidos en el Hospital III Yanahuara de Arequipa, periodo 2017 fue de 48.8%, estadísticamente diferente a la proporción encontrada con el punto de corte establecido por el fabricante que fue del 56.0%.

## RECOMENDACIONES

- ✓ Se recomienda que cada laboratorio estime sus valores de referencia y parámetros de validación para la HbA1c considerando las características demográficas y epidemiológicas de la DM2.
- ✓ Informar a la comunidad médica, que el nuevo punto corte es más elevado (6.4%) del considerado por el fabricante (6.0%), el cual conlleva a una sobrestimación del diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, y por ende también genera sesgo en el monitoreo y supervisión del tratamiento asignado a las personas previamente diagnosticadas, pudiendo condicionar sobre medicación.
- ✓ La validación debería incluir pacientes de todo rango de edades, en este trabajo únicamente se incluyó a aquellos de 40 años a más, considerando que son la población con mayor riesgo de DM2, pero idealmente, debería considerarse grupos particulares como gestantes, niños, recién nacidos y la validez diagnóstica de la HbA1c para DM tipo 1.
- ✓ El uso combinado o en paralelo de pruebas de laboratorio aumenta la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la DM2, razón por la cual debería considerarse al menos 2 pruebas juntas dentro del tamizaje de esta enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Little RR, Roberts WL. A Review of Variant Hemoglobins Interfering with Hemoglobin A1c Measurement. *Journal of diabetes science and technology* (Online). 2009;3(3):446-51.
2. Lippi G, Targher G. Glycated hemoglobin (HbA1c): old dogmas, a new perspective? *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2010;48(5):609-14.
3. Herman WH, Cohen RM. Racial and ethnic differences in the relationship between HbA1c and blood glucose: implications for the diagnosis of diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(4):1067-72.
4. L. Christy A, A. Manjrekar P, P. Babu R, Hegde A, M.S R. Influence of Iron Deficiency Anemia on Hemoglobin A1C Levels in Diabetic Individuals with Controlled Plasma Glucose Levels. *Iranian Biomedical Journal*. 2014;18(2):88-93.
5. Dubuc PU, Scott BK, Peterson CM. Sex differences in glycated hemoglobin in diabetic and non-diabetic C57BL/6 mice. *Diabetes research and clinical practice*. 1993;21(2-3):95-101.
6. Veigne SW, Sobngwi E, Nouthe BE, Sobngwi-Tambekou J, Balti EV, Limen S, et al. Study of the effect of altitude on the measurement of glycated haemoglobin using point-of-care instruments. *Cardiovascular journal of Africa*. 2015;26(1):38-40.
7. Rhea JM, Molinaro R. Pathology consultation on HbA(1c) methods and interferences. *American journal of clinical pathology*. 2014;141(1):5-16.
8. Higgins T. HbA1c for screening and diagnosis of diabetes mellitus. *Endocrine*. 2013;43(2):266-73.

9. Schnedl WJ, Liebming A, Roller RE, Lipp RW, Krejs GJ. Hemoglobin variants and determination of glycated hemoglobin (HbA1c). *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2001;17(2):94-8.
10. Li CI, Liu CS, Lin WY, Meng NH, Chen CC, Yang SY, et al. Glycated Hemoglobin Level and Risk of Hip Fracture in Older People with Type 2 Diabetes: A Competing Risk Analysis of Taiwan Diabetes Cohort Study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2015;30(7):1338-46.
11. Agilli M, Yaman H, Aydin FN, Cakir E, Cayci T, Kurt YG, et al. Hb H Interference on Measurement Of HbA1c With Ion-Exchange HPLC. *Acta Informatica Medica*. 2013;21(3):216-8.
12. Walinder O, Ronquist G, Fager PJ. New spectrophotometric method for the determination of hemoglobin A1 compared with a microcolumn technique. *Clinical chemistry*. 1982;28(1):96-9.
13. Cueva C. Evaluación de hemoglobina glicosilada y glucosa en pacientes con tratamiento antidiabético, atendidos en Laboratorio Quintanilla - Clínica Peruano Americana, enero - diciembre 2016. La Libertad: Universidad Nacional de Trujillo; 2017.
14. La Rosa L y R, Nora. Comportamiento de la hemoglobina glicosilada y glicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo II que reciben tratamiento antidiabético oral en la clínica internacional, 2015. Lima: Universidad Norbert Wiener; 2016.
15. Conteras S. Niveles de hemoglobina glicosilada y lipoproteínas plasmáticas asociados a riesgo coronario en pacientes diabéticos, Hospital Emergencias Grau EsSalud Lima 2012. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2014.
16. Quipuscoa M. Correlacion de glucosa basal y hemoglobina glicosilada en pacientes con diabetes mellitus". La Libertad: Universidad Nacional de Trujillo; 2011.
17. Vijayakumar P, Nelson RG, Hanson RL, Knowler WC, Sinha M. HbA<sub>1c</sub> and the Prediction of Type 2 Diabetes in Children and Adults. *Diabetes Care*. 2017;40(1):16-21.
18. Kharroubi AT, Darwish HM, Abu Al-Halaweh AI, Khammash UM. Evaluation of Glycated Hemoglobin (HbA1c) for Diagnosing Type 2

- Diabetes and Prediabetes among Palestinian Arab Population. PLOS ONE. 2014;9(2):e88123.
19. Wang J-S, Lee I-T, Lee W-J, Lin S-Y, Fu C-P, Ting C-T, et al. Performance of HbA<sub>1c</sub> and Fasting Plasma Glucose in Screening for Diabetes in Patients Undergoing Coronary Angiography. Diabetes Care. 2013;36(5):1138-40.
  20. Rahbar S. Glycosylated hemoglobins. Texas reports on biology and medicine. 1980;40:373-85.
  21. Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. Clinical chemistry. 2001;47(2):153-63.
  22. Shapiro R, McManus MJ, Zalut C, Bunn HF. Sites of nonenzymatic glycosylation of human hemoglobin A. The Journal of biological chemistry. 1980;255(7):3120-7.
  23. Bunn HF. Nonenzymatic glycosylation of protein: relevance to diabetes. The American journal of medicine. 1981;70(2):325-30.
  24. Goldstein DE, Peth SB, England JD, Hess RL, Da Costa J. Effects of acute changes in blood glucose on HbA<sub>1c</sub>. Diabetes. 1980;29(8):623-8.
  25. NGSP. NGSP. HbA<sub>1c</sub> Assay Interferences. HbA<sub>1c</sub> methods: effects of variants (HbC, HbS, HbE and HbD traits) and elevated fetal hemoglobin (HbF) 2012 [Available from: <http://www.ngsp.org/interf.asp>
  26. Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care. 2016;39(Supplement 1):S13-S22.
  27. The Committee of the Japan Diabetes Society on the Diagnostic Criteria of Diabetes M, Seino Y, Nanjo K, Tajima N, Kadowaki T, Kashiwagi A, et al. Report of the Committee on the Classification and Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus. Journal of Diabetes Investigation. 2010;1(5):212-28.
  28. WHO. Use of glycated haemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) in the diagnosis of diabetes mellitus 2011 [Available from: [http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c\\_2011.pdf](http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf) .
  29. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, et al. Managing Preexisting Diabetes for Pregnancy: Summary of evidence and consensus recommendations for care. Diabetes care. 2008;31(5):1060-79.

30. Davidson MB. Diabetes Research and Diabetes Care: Where do we stand? *Diabetes Care*. 1998;21(12):2152-60.
31. Obuchowski NA, McClish DK. Sample size determination for diagnostic accuracy studies involving binormal ROC curve indices. *Statistics in medicine*. 1997;16(13):1529-42.
32. Hintze J. PASS 11 Utah, USA2011 [Available from: [www.ncss.com](http://www.ncss.com)]
33. Nakagami T, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Tajima N, Hu G, et al. Screen-detected diabetes, hypertension and hypercholesterolemia as predictors of cardiovascular mortality in five populations of Asian origin: the DECODA study. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2006;13(4):555-61.
34. del Canizo-Gomez FJ, Moreira-Andres MN. Cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. Do we follow the guidelines? *Diabetes research and clinical practice*. 2004;65(2):125-33.
35. Taylor R, Zimmet P. Limitation of fasting plasma glucose for the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1981;4(5):556-8.
36. Karakaya J, Akin S, Karagaoglu E, Gurlek A. The performance of hemoglobin A1c against fasting plasma glucose and oral glucose tolerance test in detecting prediabetes and diabetes. *Journal of Research in Medical Sciences : The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2014;19(11):1051-7.
37. Mann DM, Carson AP, Shimbo D, Fonseca V, Fox CS, Muntner P. Impact of A1C screening criterion on the diagnosis of pre-diabetes among U.S. adults. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2190-5.
38. Zhang YH, Ma WJ, Thomas GN, Xu YJ, Lao XQ, Xu XJ, et al. Diabetes and pre-diabetes as determined by glycated haemoglobin A1c and glucose levels in a developing southern Chinese population. *PLoS One*. 2012;7(5):e37260.
39. Buell C, Kermah D, Davidson MB. Utility of A1C for Diabetes Screening in the 1999–2004 NHANES Population. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2233-5.

40. Ko GT, Chan JC, Tsang LW, Cockram CS. Combined use of fasting plasma glucose and HbA1c predicts the progression to diabetes in Chinese subjects. *Diabetes Care*. 2000;23(12):1770-3.
41. Jendle J, Adolfsson P. Impact of High Altitudes on Glucose Control. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2011;5(6):1621-2.
42. Mohan V, Vijayachandrika V, Gokulakrishnan K, Anjana RM, Ganesan A, Weber MB, et al. A1C cut points to define various glucose intolerance groups in Asian Indians. *Diabetes Care*. 2010;33(3):515-9.
43. Droumaguet C, Balkau B, Simon D, Caces E, Tichet J, Charles MA, et al. Use of HbA1c in predicting progression to diabetes in French men and women: data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care*. 2006;29(7):1619-25.
44. Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, Bergenstal RM, Edelman D, Davidson MB. A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(7):2447-53.
45. Tatsch E, Bochi GV, Piva SJ, Pereira RS, Kober H, De Carvalho JA, et al. Hba(1c) as a tool for the diagnosis of type 2 diabetes: comparison with fasting glucose. *Clinical laboratory*. 2012;58(3-4):347-50.
46. Basevi V, Di Mario S, Morciano C, Nonino F, Magrini N. Comment on: American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl. 1):S11-S61. *Diabetes Care*. 2011;34(5):e53; author reply e4.
47. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2013;4(2):627-35.
48. Tankova T, Chakarova N, Dakovska L, Atanassova I. Assessment of HbA1c as a diagnostic tool in diabetes and prediabetes. *Acta diabetologica*. 2012;49(5):371-8.

### ANEXO 01: FICHA ELECTRÓNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

ID	Sexo	Edad (años)	Anemia	IMC	HTA	DM2	HbA1c (%)
001	0	48	1	2	1	1	6.8
.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.

Página.....de.....

**Uso de códigos para las variables categóricas de estudio**

Sexo:	0. Varón	1. Mujer	
Anemia:	0. No	1. Si	
IMC:	0. Peso normal	1. Sobrepeso	2. Obesidad
HTA:	0. No	1. Si	
DM2:	0. No	1. Si	

## ANEXO 02: PERMISO PARA EJECUCIÓN DE TESIS

"Año del Diálogo y la Reconciliación Nacional"

Arequipa, 09 de octubre de 2018.

Sr:

Dr. Rosendo Portocarrero Ramos.

Director del Hospital III Yanahuara. – Essalud.

Presente.



Asunto: SOLICITO AUTORIZACIÓN PARA REALIZAR TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN EL HOSPITAL III YANAHUARA.

Yo, Iris Janeida Baldarrago Valdivia, identificada con el N° DNI: 46752173, interna del año 2017 de Tecnología Médica en Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica de la Universidad Privada de Tacna, me presento a su digno despacho para saludarlo y asimismo solicitarle la autorización respectiva a fin de realizar mi tesis: "ESTIMACIÓN DEL RENDIMIENTO DE LA HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL III YANAHUARA, AREQUIPA 2017".

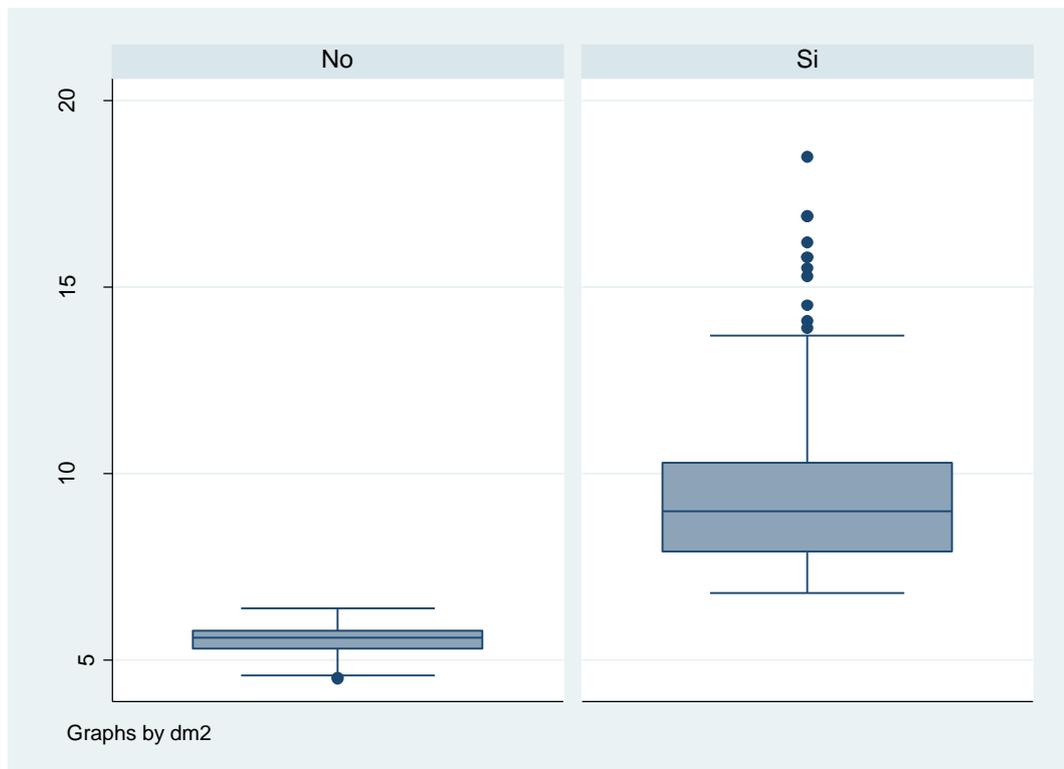
Esperando una respuesta positiva a mi solicitud me despido de Ud, no sin expresarle mi más alta estima y consideración.

Atentamente,

  
Iris Janeida Baldarrago Valdivia.  
DNI: 46752173

  
Rosendo Portocarrero Ramos  
DIRECTOR  
HOSPITAL III YANAHUARA  
Essalud

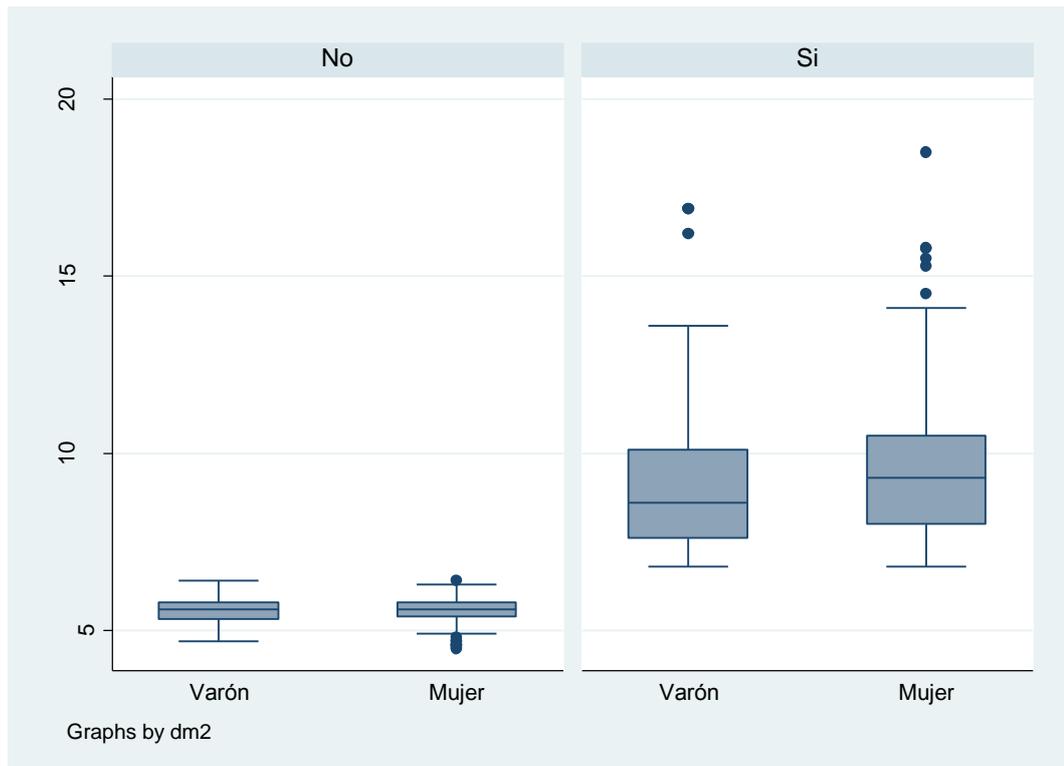
### ANEXO 03: GRÁFICOS



**Gráfico 2.** Distribución en cajas de los niveles de HbA1c según presencia o ausencia de Diabetes Mellitus tipo 2.

#### Interpretación

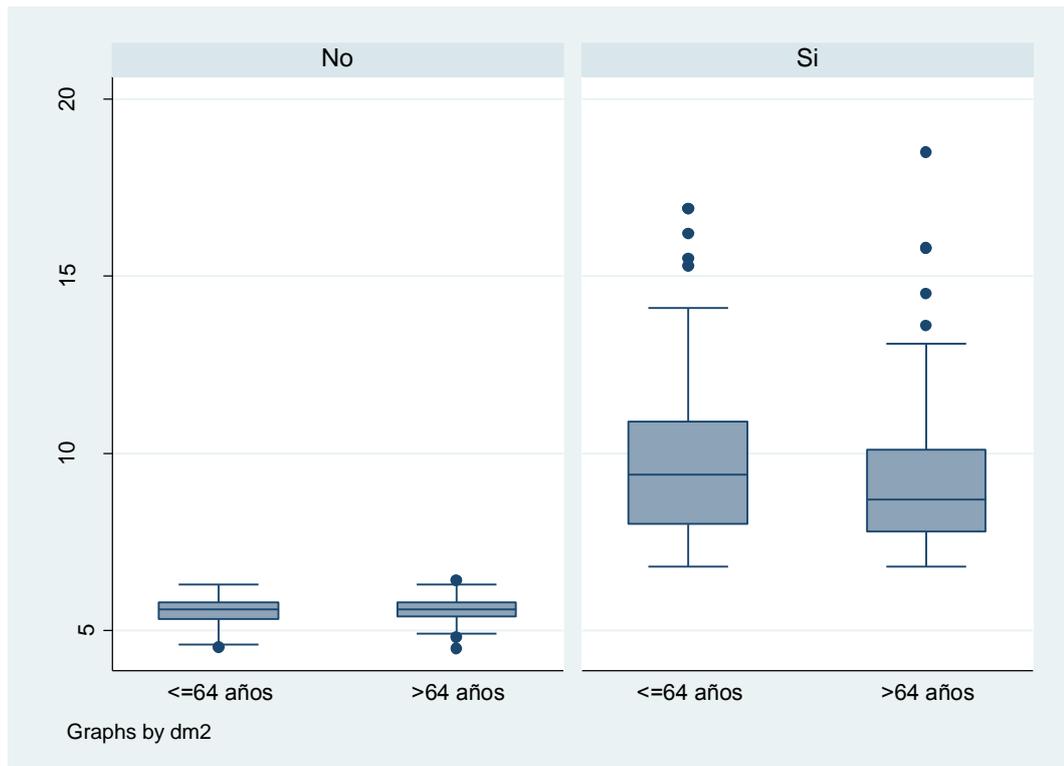
Se muestra que las medianas de HbA1c entre personas sin y con el diagnóstico de DM2 presentan diferencias significativas; además de apreciar mayor dispersión de los niveles de HbA1c en las personas que tienen DM2.



**Gráfico 3.** Distribución en cajas de los niveles de HbA1c según presencia o ausencia de Diabetes Mellitus tipo 2 y sexo.

Interpretación

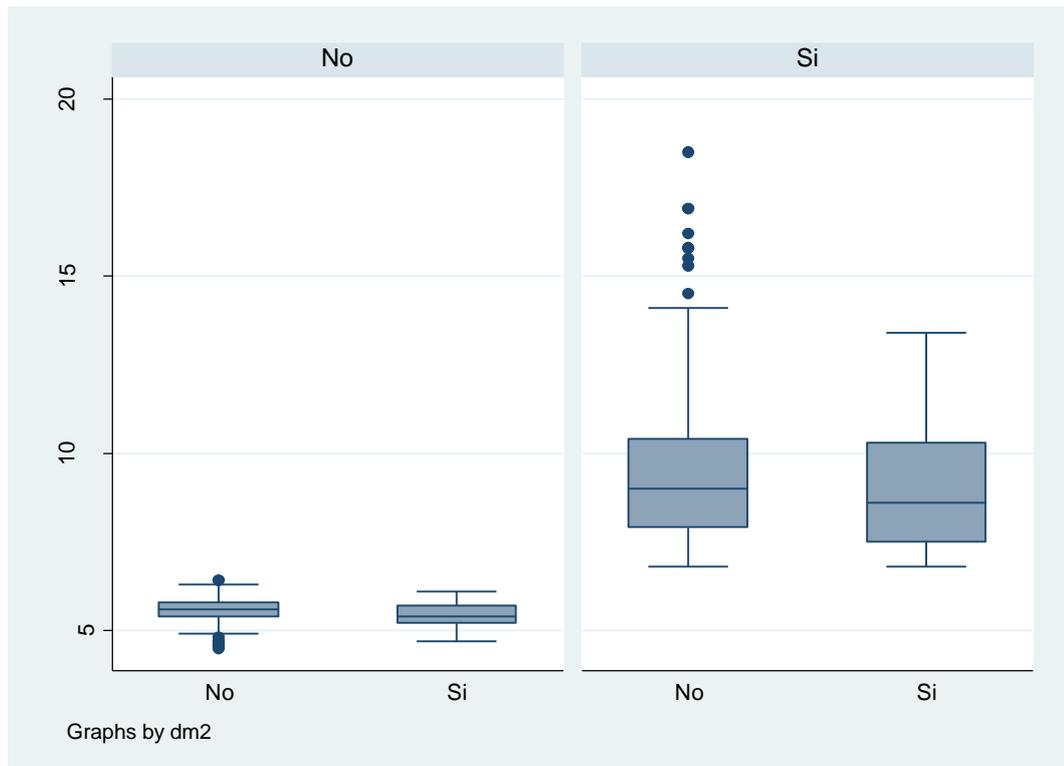
Se muestra que las medianas de HbA1c entre varones y mujeres tanto en personas sin y con DM2 no presentan diferencias significativas. Por ende, es probable que el sexo no sea una variable que genere cambios significativos sobre los niveles de HbA1c tanto en personas sin y con DM2.



**Gráfico 4.** Distribución en cajas de los niveles de HbA1c según presencia o ausencia de Diabetes Mellitus tipo 2 y grupo etario.

Interpretación

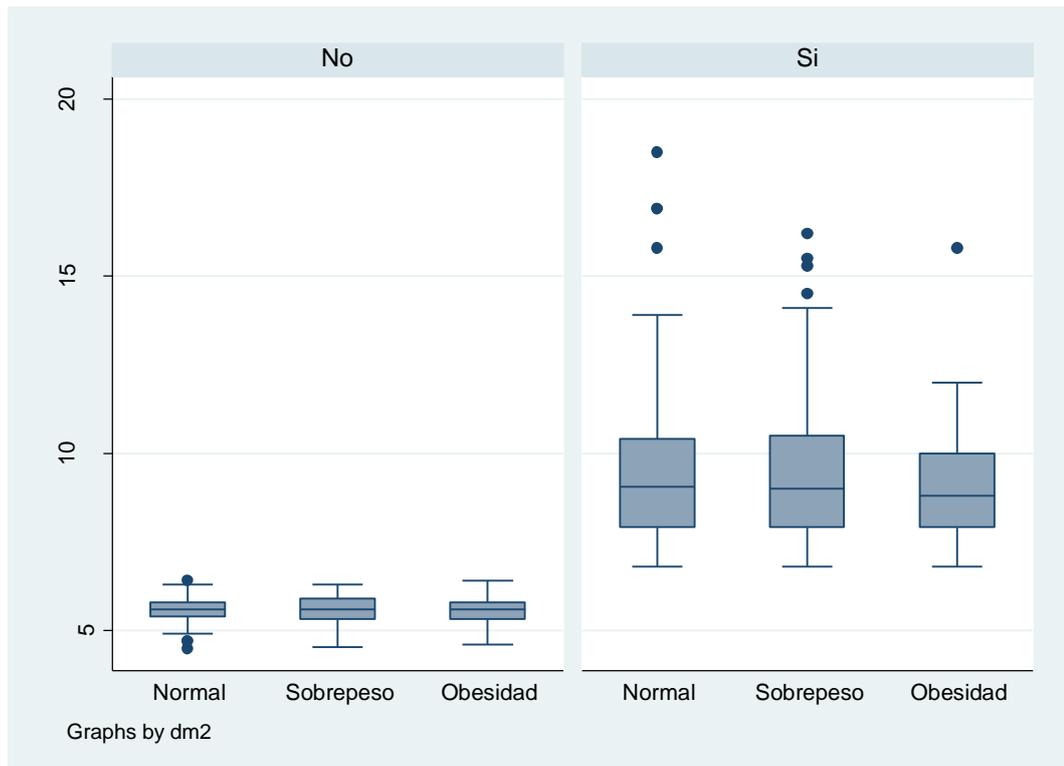
Se muestra que las medianas de HbA1c entre grupos etarios tanto en personas sin y con DM2 no presentan diferencias significativas. Por ende, es probable que la edad no sea una variable que genere cambios significativos sobre los niveles de HbA1c tanto en personas sin y con DM2.



**Gráfico 5.** Distribución en cajas de los niveles de HbA1c según presencia o ausencia de Diabetes Mellitus tipo 2 e hipertensión arterial.

Interpretación

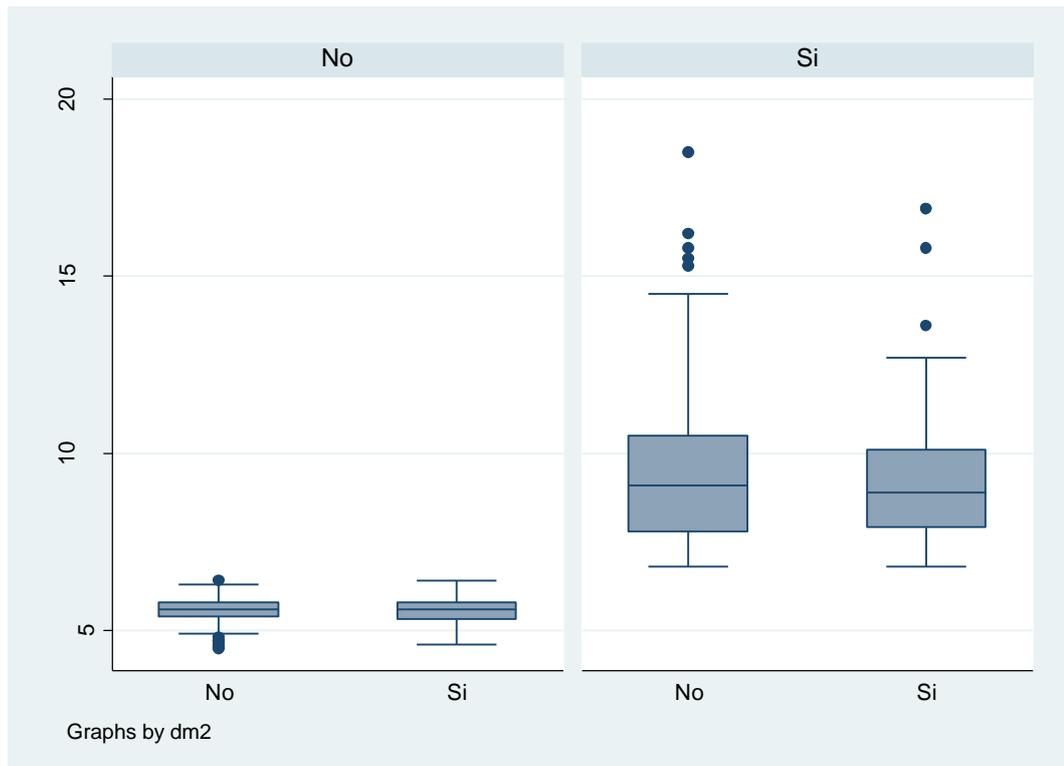
Se muestra que las medianas de HbA1c entre personas sin y con hipertensión arterial tanto en personas sin y con DM2 no presentan diferencias significativas. Por ende, es probable que la hipertensión arterial no sea una variable que genere cambios significativos sobre los niveles de HbA1c tanto en personas sin y con DM2.



**Gráfico 6.** Distribución en cajas de los niveles de HbA1c según presencia o ausencia de Diabetes Mellitus tipo 2 y categorías de índice de masa corporal.

Interpretación

Se muestra que las medianas de HbA1c entre personas son sobrepeso y obesidad tanto en aquellos sin y con DM2 no presentan diferencias significativas. Por ende, es probable que el sobrepeso y la obesidad no sea una variable que genere cambios significativos sobre los niveles de HbA1c tanto en personas sin y con DM2.



**Gráfico 7.** Distribución en cajas de los niveles de HbA1c según presencia o ausencia de Diabetes Mellitus tipo 2 y anemia.

Interpretación

Se muestra que las medianas de HbA1c entre anémicos y no anémicos tanto en personas sin y con DM2 no presentan diferencias significativas. Por ende, es probable que la anemia no sea una variable que genere cambios significativos sobre los niveles de HbA1c tanto en personas sin y con DM2.