

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI  
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”



TÍTULO

**Utilidad de la hemoglobina glicada en el diagnóstico oportuno de la diabetes mellitus en la población general.**

TESIS QUE PRESENTA

***DR. LUIS ANTONIO MORALES GUTIÉRREZ***

PARA OBTENER EL DIPLOMA  
EN LA ESPECIALIDAD EN  
MEDICINA INTERNA

ASESOR: DR. FERNANDO LAREDO SÁNCHEZ



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **ÍNDICE**

RESÚMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
HIPÓTESIS	27
OBJETIVOS	28
MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS	29
CONSIDERACIONES ÉTICAS	36
RECURSOS PARA EL ESTUDIO	37
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	38
RESULTADOS	39
ANEXOS	45
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47

## **RESUMEN.**

**INTRODUCCIÓN.** Algunos estudios se han enfocado en el diagnóstico oportuno de la diabetes mellitus, por los cuáles la American Diabetes Association y la Organización Mundial de la Salud han disminuido los criterios establecidos de niveles de glucemia en ayuno y la glucosa a las dos horas de una carga de 75 g. de glucosa. Han sido escasos los esfuerzos para identificar si la hemoglobina glicada tiene algún valor diagnóstico oportuno.

**OBJETIVO GENERAL.** Identificar la sensibilidad y especificidad de la determinación de la hemoglobina glicada, en el diagnóstico oportuno de la Diabetes Mellitus.

**METODOLOGÍA.** Se realizó un estudio transversal analítico en personas derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social para medirles la glucosa de ayuno; glucosa de dos horas poscarga de glucosa; y Hemoglobina glucosilada. Para una sensibilidad de 95%, con un intervalo de confianza de 95%, entre 90 y 100; con un poder de 80%; se requirieron 210 participantes. Se estimó la sensibilidad y especificidad, así como los valores predictivos, positivo y negativo, de la hemoglobina glicada y la glucosa de ayuno; contrastando contra el diagnóstico de diabetes, definido con el estándar de oro actual.

**RESULTADOS.** Con la glucosa de dos horas poscarga de 75 gr. de glucosa, se observaron 7 (3.33%) casos con criterio de diabetes mellitus, 24 (11.42%) con intolerancia a la glucosa, y 179 (85.23%) sin enfermedad. Para el diagnóstico con el uso de la A1C

con un valor igual o mayor a 6%; se obtuvo una sensibilidad de 85.7%, una especificidad de 93.98%; y para la glucosa de ayuno, considerándola diagnóstica a partir de 126 mg/dl, una sensibilidad de 42.85%, especificidad de 99.51%. La certeza diagnóstica obtenida con la glucemia de ayuno, fue de 97.61%; mientras que para la A1C fue de 93.33%. En la curva ROC utilizando como estándar de oro la prueba de tolerancia a la glucosa, para el diagnóstico de DM por A1C, con un valor de 5.85%, se observa una sensibilidad de 100% y una especificidad de 100% con un valor de 6.55%. Si consideramos los mismos valores de A1C obtenidos en la curva ROC para el diagnóstico de Intolerancia a la glucosa/Diabetes Mellitus, tendríamos que para un valor de 5.85%, la sensibilidad es de 41.94%, especificidad de 92.18%, y certeza diagnóstica de 84.76%; y para un valor de 6.55%, la sensibilidad es de 12.90%, especificidad de 100%, y certeza diagnóstica de 87.14%. Se realizó una asociación de la toma de glucosa de ayuno y hemoglobina glicada, para evaluar el poder diagnóstico usando ambos, sin embargo se observó que los resultados de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN son similares a la realización de la A1C sola.

**DISCUSIÓN DE RESULTADOS.** La A1C tiene un mejor rango diagnóstico en diabetes mellitus. Con los puntos de corte por las curvas ROC la medición de la A1C se puede establecer como un estándar diagnóstico de alteraciones en el metabolismo de la glucosa con un resultado mayor de 5.85%.

## **INTRODUCCIÓN.**

La diabetes mellitus es una afección metabólica ocasionada por alteraciones en la secreción de insulina, en el consumo de glucosa o aumento en su producción, y que tiene como característica principal la presencia de hiperglucemia.

Las principales complicaciones asociadas a la hiperglucemia de forma crónica, son las de tipo macrovascular (enfermedad vascular cerebral, infarto agudo al miocardio); así como las microvasculares (retinopatía, neuropatía y nefropatía).

Hasta ahora diversos estudios nacionales e internacionales han enfatizado la importancia de establecer estándares de control glucémico y sus correlaciones en la prevención de sus complicaciones. Tal es el caso de los puntos de corte diagnósticos establecidos por la American Diabetes Association con respecto a la hemoglobina glicada como un predictor de morbimortalidad cardiovascular asociada.

Algunos estudios se han enfocado en el diagnóstico oportuno de la enfermedad, por los cuáles la American Diabetes Association y la Organización Mundial de la Salud han optado por disminuir los criterios establecidos en lo referente a niveles de glucemia necesarios para el diagnóstico de la enfermedad acorde a las determinaciones de glucosa de ayuno y la glucosa a las dos horas de una carga de 75 g. de glucosa.

Hasta ahora han sido escasos los esfuerzos para identificar si la hemoglobina glicada tiene algún valor en el diagnóstico oportuno de la enfermedad, a fin de prevenir de forma adecuada el tiempo subclínico de daño cardiovascular ocasionado por la hiperglucemia.

Se han llevado a cabo estudios donde se ha verificado que cerca del 66% de la población diabética, no se diagnostica por la medición aleatoria de la glucosa de ayuno; los cuáles han sido identificados por la inclusión de una medición de glucosa a las dos horas.

Considerando que la población mexicana, se encuentra dentro de los principalmente afectados por la prevalencia e incidencia de la diabetes, así como su presencia en las primeras cinco causas de mortalidad y morbilidad; es necesario el establecer estándares diagnósticos adecuados respecto a la oportunidad, para disminuir sus efectos deletéreos identificados desde el estado subclínico de la enfermedad.

Considero que la hemoglobina glicada es un estudio factible, accesible, económico, y que no se influencia en la ingesta previa de carbohidratos del paciente; además que puede incluirse como prueba inicial de alta sensibilidad y especificidad en el escrutinio de pacientes con diabetes mellitus, en las etapas iniciales de la enfermedad y que beneficiaría positivamente en la reducción de morbimortalidad asociada.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

A nivel mundial, se ha llevado a cabo un esfuerzo conjunto de diversas organizaciones, con el fin de establecer estudios diagnósticos adecuados, de fácil acceso, con alta sensibilidad y especificidad, que puedan ser incluidos en el escrutinio rutinario del paciente para el diagnóstico oportuno de la DM.

Por ello se ha optado por estandarizar a la glucosa de ayuno como un adecuado indicador diagnóstico; sin embargo se ha agregado en aquellos pacientes con factores de riesgo asociados (cuadro 5) o con alteraciones en la glucosa de ayuno; el apoyo con una medición de glucosa a las dos horas posteriores a una ingesta de 75 g. de glucosa; esta última se ha considerado como el estándar de oro en el diagnóstico.

Debido a que la población mexicana, se encuentra dentro de los países con mayor prevalencia de diabetes mellitus y que las complicaciones asociadas a la misma, forman parte de las principales tasas de morbimortalidad, es de importancia el establecer estándares diagnósticos de oportunidad en la diabetes mellitus.

La Hemoglobina Glicada es un estudio de medición de la cantidad de glucosa que se une a la hemoglobina en el eritrocito (proceso irreversible), y se ha utilizado como un estudio pronóstico en la DM, ya que es proporcional a la cantidad de glucosa posprandial circulante. Además es un indicador del control posprandial en los 120 días previos, que es la vida media del eritrocito.



Con base en lo anterior, se plantea la siguiente pregunta científica: ¿La hemoglobina glicada es de utilidad en el diagnóstico oportuno de la diabetes mellitus en la población general, en comparación con la glucosa de ayuno y de dos horas poscarga?.

Con estas consideraciones creo factible la realización de un estudio en el que se identifique la utilidad de la hemoglobina glicada en el diagnóstico oportuno de la Diabetes Mellitus como tamizaje de la población general.

## ANTECEDENTES.

Cuando hablamos de Diabetes Mellitus (DM), con base a la definición de la American Diabetes Association (ADA, por sus siglas en inglés) nos referimos a un conjunto de trastornos metabólicos ocasionados por una disminución en la secreción de insulina por las células  $\beta$  del páncreas, disminución en el uso celular de la glucosa o por sobreproducción de la misma; en todas estas alteraciones el común denominador es la hiperglucemia.<sup>i</sup>

La DM ha tenido diversas clasificaciones, así, con base en la edad se consideraba a la DM tipo 1 (DM1) como la de los jóvenes y la DM tipo 2 (DM2) la del adulto; respectivamente, con base en la necesidad de uso de insulina para la sobrevivida, se denominaban como DM Insulinodependiente (DMID) y No Insulinodependiente (DMNID). Actualmente se han hecho esfuerzos para clasificar de forma más adecuada la DM, ya que se ha observado que en pacientes jóvenes se puede presentar una DM con características fisiopatológicas similares a la DM2, o presentar alteraciones inmunológicas asociadas a la DM1 en los adultos.

Cuadro 1. Clasificación etiológica de la diabetes mellitus

- I. Diabetes tipo 1 (destrucción de células beta, con déficit absoluto de insulina).
  - A. Presencia de marcadores inmunitarios.
  - B. Idiopática.
- II. Diabetes tipo 2.
- III. Otros tipos de diabetes.
  - A. Defectos genéticos de la función de las células  $\beta$  caracterizados por mutaciones en:
    - 1. Factor de transcripción nuclear de hepatocito (HNF) 4 $\alpha$  (MODY 1).
    - 2. Glucocinasa (MODY 2).
    - 3. HNF-1  $\alpha$  (MODY 3).
    - 4. Factor promotor de insulina (IPF) 1 (MODY 4).
    - 5. HNF-1  $\beta$  (MODY 5).
    - 6. Neuro D1 (MODY 6).
    - 7. DNA mitocondrial.
    - 8. Conversión de proinsulina o insulina.
  - B. Defectos genéticos de la acción de la insulina.
    - 1. Resistencia a la insulina de tipo A.
    - 2. Leprecaunismo.
    - 3. Síndrome de Rabson-Mendenhall.
    - 4. Síndromes de lipodistrofia.
  - C. Enfermedades del páncreas exócrino: pancreatitis, pancreatocistoma, neoplasia, fibrosis quística, hemocromatosis, pancreatopatía fibrocalculosa.
  - D. Endocrinopatías: acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, somatostatina, aldosteronoma.
  - E. Inducida por fármacos: Vacor, pentamidina, ácido nicotínico, glucocorticoides, hormona tiroidea, diazóxido, agonistas adrenérgicos beta, tiazidas, fenitoína, interferón alfa, inhibidores de proteasa, clozapina, antiadrenérgicos beta.
  - F. Infecciones: rubéola congénita, citomegalovirus, virus coxsackie.
  - G. Formas infrecuentes de diabetes inmunitaria: síndrome del "hombre rígido", anticuerpos antireceptor de insulina.
  - H. Otros síndromes genéticos asociados a diabetes: síndrome de Down, Klinefelter, Turner, Wolfram, ataxia de Friedreich, corea de Huntington, síndrome de Laurence-Moon-Biedl, Prader-Willi, distrofia miotónica, porfiria.
- IV. Diabetes gestacional.

Por lo tanto la ADA en el 2004, sugirió clasificar a la DM en cuatro grandes grupos: DM1, DM2, otros tipos de DM y Diabetes gestacional (cuadro 1).

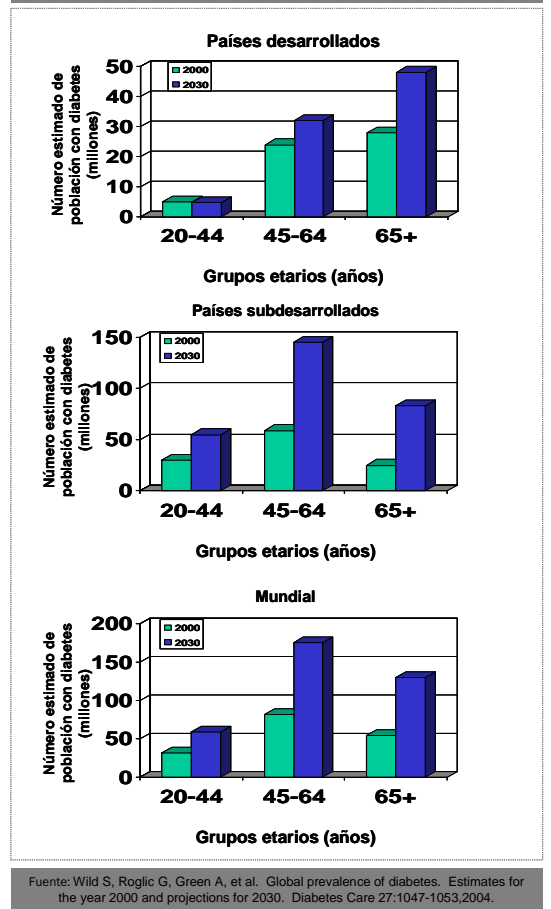
La DM1 se refiere a los trastornos fisiopatológicos que conllevan a una destrucción de las células  $\beta$  pancreáticas y que requiere del uso de insulina para la sobrevivencia del paciente, y la subdivide en DM1 tipo A en aquellos pacientes que presentan marcadores de destrucción inmunitaria y el tipo B en quienes estos inmunomarcadores no se encuentran presentes, pero aún así existe la destrucción pancreática.

La DM2 es el tipo más frecuente en la población general, que tiene que ver con alteraciones en los factores de metabolismo de la glucosa en cuanto a su producción,

utilización y su relación con la insulina circundante, que establecen el desarrollo de hiperglucemia.

Los otros tipos de DM, incluyen trastornos genéticos de la función de

Figura 1. Número estimado de adultos con diabetes por grupo de edad, año, y países.



Cuadro 2. Casos estimados de diabetes para el año 2000 y 2030. 10 países con más casos.

Posición	2000		Posición	2030	
	País	Población diabética (millones)		País	Población diabética (millones)
1	India	31,7	1	India	79,4
2	China	20,8	2	China	42,3
3	Estados Unidos	17,7	3	Estados Unidos	30,3
4	Indonesia	8,4	4	Indonesia	21,3
5	Japón	6,8	5	Pakistán	13,9
6	Pakistán	5,2	6	Brasil	11,3
7	Rusia	4,6	7	Bangladesh	11,1
8	Brasil	4,6	8	Japón	8,9
9	Italia	4,3	9	Filipinas	7,8
10	Bangladesh	3,2	10	Egipto	6,7

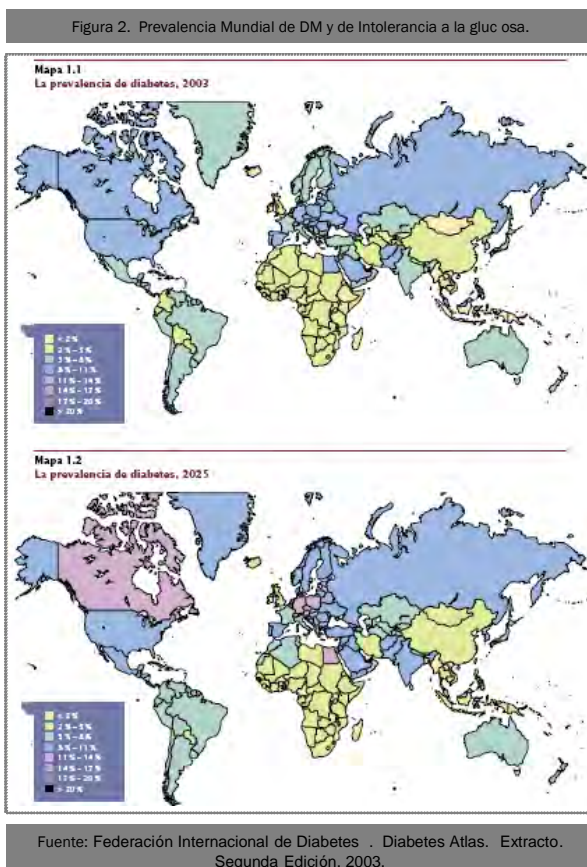
Fuente: Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 27:1047-1053,2004.

las células beta, caracterizados por mutaciones enzimáticas, las que han sido denominadas DM tipo MODY, por sus siglas en inglés (maturity onset diabetes of the young); o diabetes de tipo adulto de comienzo en la juventud. Estos otros tipos de DM tienen su etiología en: defectos genéticos en la acción de la insulina; por enfermedades pancreáticas; endocrinopatías; inducción por agentes farmacológicos; infecciones; diabetes inmunitaria; y otros síndromes que se asocian con diabetes (cuadro 1).

En este estudio, tomaremos en cuenta a la población de 25 a 50 años de edad, rango promedio de edad de diagnóstico de la DM, y debido a que la tipo 2 es de mayor frecuencia, nos avocaremos a la descripción de los procesos que en ella suceden.

## EPIDEMIOLOGÍA.

Internacionalmente es conocido que el aumento en la expectativa de vida, urbanización, crecimiento poblacional y mejora en los servicios de salud, conlleva a un aumento en la prevalencia e incidencia de múltiples enfermedades de tipo crónicas. Con el aumento concomitante de la obesidad y de la inactividad física, se considera un aumento en la prevalencia a futuro de la Diabetes Mellitus.



En el año 2000, en los adultos con edad superior a los 20 años, se estimó un número aproximado de 171 millones de personas viviendo con DM. (Figura 1) <sup>ii</sup>

En países subdesarrollados, la mayoría de la población con diabetes se encuentra entre los 45 a 64 años, en contraste con los países desarrollados en los que la población con diabetes se centra de los 64 años en adelante. <sup>ii</sup>

Con base a la prevalencia de diabetes en el 2000 y la proyectada para el 2030; los países que ocupan los primeros diez lugares se encuentran en el cuadro 2.

Para el año 2005, se estableció que la prevalencia mundial de diabetes es de aproximadamente el 7 % de la población, (20.8 millones de personas); de los cuáles diagnosticados se encuentran 14.6 millones y sin diagnóstico alrededor de 6.2 millones. Así mismo se considera que el total de personas con glucosa alterada de ayuno, así como intolerancia a la glucosa (dos estados considerados como pre-diabetes) asciende a 54 millones a nivel mundial. <sup>iii</sup>

Cuadro 3. Prevalencia Mundial de DM y de Intolerancia a la glucosa.

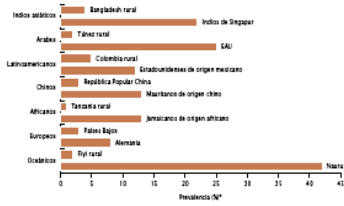
Todos los casos de diabetes y ATC	2003	2025
Población mundial total (billones)	6,3	8,0
Población adulta (billones) (edades 20-79)	3,8	5,3
Número de personas con diabetes (edades 20-79) (millones)	194	333
Prevalencia mundial de diabetes (%) (edades 20-79)	5,1	6,3
Número de personas con ATC (edades 20-79) (millones)	314	472
Prevalencia de ATC (edades 20-79) (%)	8,2	9,0

Fuente: Federación Internacional de Diabetes. Diabetes Atlas. Extracto. Segunda Edición. 2003.

Esta prevalencia en menores de 20 años es aproximadamente el 0.22% de toda la población, mientras que para personas entre 20 años y más es de 9.6%, con un total de 20.6 millones; en contraste con la población mayor de 60 años, en la que la prevalencia se eleva hasta 20.9%, con un total de 10.3 millones.

Figura 3. Diferencias en la prevalencia de DM acorde a regiones.

Diferencia en la prevalencia de diabetes tipo 2 entre grupos étnicos seleccionados, 2003 (adaptado de King et al (2))



a. Los índices están normalizados por edades según la Población Mundial de Segi para edades comprendidas entre los 30 y los 64 años

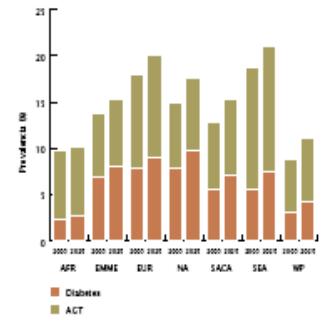
Fuente: Federación Internacional de Diabetes. Diabetes Atlas. Extracto. Segunda Edición. 2003.

En cuanto a la distribución por sexo, se calcula que 10.9 millones (10.5%), de todos los hombres mayores de 20 años; y el 8.8% (9.7 millones) de mujeres tienen diabetes.

También la ADA ha establecido que la prevalencia es al menos de 2 a 4 veces más alta en mujeres de los grupos étnicos siguientes: negros no hispanos, hispanos, latinoamericanos, indios americanos, asiáticos y oriundos de las islas del pacífico, en comparación con las mujeres no hispanas.

Figura 4. Prevalencia de DM2 e Intolerancia a la glucosa por regiones mundiales.

Prevalencia estimada de diabetes y alteración de la tolerancia a la glucosa (ATC) (grupo de edad de 20-79 años) por regiones



Fuente: Federación Internacional de Diabetes. Diabetes Atlas. Extracto. Segunda Edición. 2003.

Figura 5. Prevalencia de DM2 e Intolerancia a la glucosa por regiones mundiales.

Cálculos por regiones de prevalencia de diabetes y alteración de la tolerancia a la glucosa (ATC) (grupo de edad de 20-79 años), para 2003 y 2025

Región	2003					2025				
	Población (00-79)	N de personas con diabetes	N de personas con ATC	Prevalencia de diabetes (%)	Prevalencia de ATC (%)	Población (00-79)	N de personas con diabetes	N de personas con ATC	Prevalencia de diabetes (%)	Prevalencia de ATC (%)
AFR	295	7,1	2,4	21,4	7,3	541	15,0	2,8	39,4	7,5
ENME	276	19,2	7,0	18,7	6,8	494	39,4	8,0	36,5	7,4
EUR	621	48,4	7,8	63,2	10,2	646	58,6	9,1	70,6	10,9
NA	290	23,0	7,9	26,3	7,8	374	36,2	9,7	29,6	7,9
SACA	252	14,2	5,6	18,5	7,3	364	26,2	7,2	29,5	8,1
SEA	705	39,3	5,6	93,4	13,2	1.081	81,6	7,5	146,3	13,5
WF	1.394	43,0	3,1	78,5	5,7	1.751	75,8	4,3	120,2	6,9
Total	5.625	194	5,1	31,4	6,2	5.251	353	6,3	47,2	9,0

Fuente: Federación Internacional de Diabetes. Diabetes Atlas. Extracto. Segunda Edición. 2003.

Después de ajustes para las diferencias etarias, los mexicanos (considerado el grupo latino / hispano más grande) tienen 1.7 veces más probabilidad de tener diabetes que en las mujeres no hispanas.

En estimados realizados por la Federación Internacional de Diabetes (FID), se ha estipulado que para el 2025 el porcentaje de personas con DM2 y con intolerancia a la glucosa habrá aumentado, por lo que la oportunidad de los sistemas de salud en el diagnóstico, es imperativo para disminuir las tasas de mortalidad y comorbilidad asociadas.<sup>iv</sup> Figura 2, Cuadro 3.

Con base en la FID, los datos de personas con el diagnóstico de DM se han repartido en siete regiones alrededor del mundo: África (AFR), Mediterráneo Oriental y Oriente Medio (EMME), Europa (EUR), América del Norte (NA), América Central y del Sur (SACA), Sudeste Asiático (SEA) y Pacífico Occidental (WP).



Considerando este organismo internacional, los datos de prevalencia al 2003, ascienden a 194 millones con una proyección al 2025 de 333 millones.



Considerando la distribución por regiones, la Europea tiene 48 millones y la del Pacífico Occidental, 43 millones (los números más altos). Sin embargo, el índice de prevalencia de 3.1% de la región de Pacífico Occidental es más baja

comparada con el 7.9% de la región de América del Norte y 7.8% de la región Europea. Respecto a la Intolerancia a la Glucosa, se calculan 314 millones en el 2003 (8.2%) y con una proyección de 472 millones (9%) para el 2025. Figuras 3, 4 y 5.

Según la FID, México se encuentra dentro de los 10 países con mayor población diabética estimada en el 2003 y en el 2025. No así en el número de personas con intolerancia a la glucosa. Figuras 6 y 7.

México, en las cifras de la OMS, ocupa el tercer lugar en el Continente Americano, solo después de Estados Unidos y Brasil, con un total de 2'179,000 personas diagnosticadas en el 2000 y con una proyección al 2030, de 6'130,000 casos.<sup>v</sup>

México en la FID, reporta que el número de casos de DM oscila entre 6.5 y 10 millones (prevalencia nacional de 10.7% entre personas de 20 y 69 años). De este total se calcula, que aproximadamente dos millones no han sido diagnosticadas. Dos de cada tres mexicanos tiene sobrepeso u obesidad (prevalencia de obesidad nacional de 24.4%, y se ha estipulado que cada kilogramo de exceso de peso, aumenta hasta en un 5% la prevalencia de diabetes). También se reportó que 13 de cada 100 muertes en México son provocadas por la DM, mientras que entre personas de 40-59 años, una de cada cuatro muertes se debe a complicaciones asociadas a la diabetes.

Además es reportada como el principal motivo de consulta externa en instituciones

Figura 8. Número de casos de DM en la República Mexicana. 2006.

Veinte principales causas de enfermedad nacional, por grupo de edad  
2006  
Población General

Número	Padecimiento	Código de la lista de las diez causas más prevalentes	Grupos de edad											Ign.	Total
			<1	1-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-44	45-49	50-59	60-64	65 y +		
1	Infecciones respiratorias agudas	J10-J12, J20, J21 excepto J02.0 y J03.0	2 531 032	5 589 905	3 519 080	2 221 299	1 306 724	1 135 943	3 790 873	873 577	1 282 980	544 842	894 905	17 411	23 776 188
2	Infecciones int. por otros organismos y las más definidas	A04, A05-A06	477 843	1 038 701	502 095	330 572	232 488	270 202	929 830	304 277	325 051	130 858	282 170	3 244	4 716 011
3	Infección de vías urinarias	N30, N34, N35.0	25 183	134 009	155 478	123 870	200 483	269 781	1 090 844	237 482	358 029	149 626	316 279	5 082	3 076 488
4	Gonococ, gonorrea y disartritis	K12-K13	0	0	0	73 029	123 587	151 272	548 036	155 008	194 188	85 555	161 989	2 207	1 491 309
5	Otitis media aguda	H65.0-H65.1	28 742	125 857	123 946	78 082	49 476	44 755	141 584	35 177	37 425	15 185	24 425	2 332	700 558
6	Artritis reumatoide	M05.0-M05.3, M06.0	32 675	122 417	96 274	72 274	44 230	41 853	123 368	28 816	41 452	17 885	34 062	713	662 397
7	Hipertensión arterial	I10-I15	0	0	0	0	1 513	5 418	106 538	84 937	135 235	87 101	130 190	1 554	521 488
8	Diabetes mellitus no insulino dependiente (Tipo II)	E11-E14	1 142	12 392	34 401	39 559	43 921	53 159	162 575	45 443	55 222	24 791	35 761	1 029	507 385
9	Otras enfermedades	D05-D07, D10-D16, D17, D19, D20-D23	8 261	71 139	66 749	47 881	22 089	17 728	69 840	11 190	23 052	7 882	16 358	155	351 035
10	Cardiopatía coronaria	I25.0-I25.9	519	1 000	1 231	3 125	22 542	58 358	194 415	30 862	22 076	5 788	4 819	832	346 811
11	Cardiopatía isquémica	I25.0-I25.9	27 052	52 432	43 789	30 641	21 709	16 898	63 570	17 283	21 104	9 387	20 470	1 118	325 433
12	Varicela	B01	19 496	81 244	79 706	36 712	16 344	16 338	27 916	1 028	1 018	310	869	883	263 895
13	Infección por picadura de alacrán	T82.2, X32	1 063	23 914	31 046	36 090	33 357	27 095	72 049	12 969	18 716	7 879	17 000	541	262 518
14	Asma y estado asmático	J45, J46	10 235	55 160	51 487	30 944	13 488	11 838	46 243	12 408	18 485	8 185	17 044	543	276 488
15	Tricomoniasis vaginal	A59.0	72	254	382	937	10 482	28 516	96 181	15 491	9 505	1 666	1 007	175	167 748
16	Resacas y broncoconstricción	J12-J19 excepto J18.2	32 496	20 750	10 513	5 247	3 227	3 170	13 551	4 278	6 553	5 396	24 718	541	148 484
17	Ascariosis	B77	2 953	38 687	37 393	22 704	16 232	6 755	15 964	4 176	4 926	1 860	3 179	139	147 422
18	Otras infecciones intestinales debidas a protozoos	A07.0, A07.2, A07.9	9 855	30 792	22 457	15 829	9 555	7 084	25 040	5 820	8 811	3 884	8 284	41	146 551
19	Demencia senil	G30.1	28 299	82 404	17 907	9 559	3 484	1 407	2 979	577	925	546	2 041	296	146 454
Total de principales causas			3 231 402	7 473 236	4 794 018	3 189 077	2 173 817	2 202 837	7 585 074	1 810 532	2 834 332	1 140 428	2 192 700	30 525	38 476 558
Otras causas			34 929	135 765	126 850	107 038	101 785	111 702	362 289	78 847	128 871	44 577	102 776	3 889	1 313 028
Total, última			3 273 331	7 609 001	4 920 868	3 296 115	2 275 612	2 314 539	7 947 373	1 937 179	2 741 203	1 185 005	2 295 576	42 224	39 789 586

Fuente: Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica/Oficina General de Epidemiología.

Fuente: Dirección General de Epidemiología. Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica. Secretaría de Salud. 2006.



públicas y privadas; y constituye el 20% de la atención hospitalaria, relacionada con un mayor número de días de estancia. Respecto a las complicaciones, de cada 100 personas con diabetes: 14 presentan neuropatía; 10 neuropatía; 10 pie diabético; 5 ceguera.

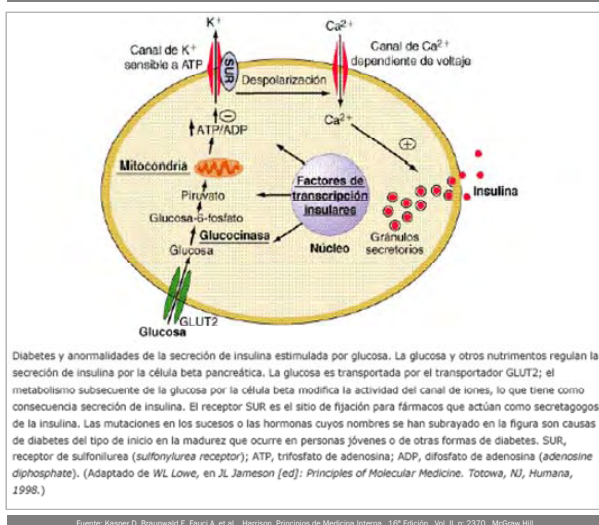
La Secretaría de Salud en México, reportó en el 2006, una incidencia total de 394,360 casos concentrados entre las personas de 20 años y más, y la consideró como la 9ª causa de enfermedad nacional.<sup>vi</sup> Figura 8

## FISIOPATOLOGÍA.

Como mencionamos previamente, para el establecimiento de la DM2, las alteraciones en la biosíntesis, producción y acción de la insulina juegan un punto importante.

*Biosíntesis de insulina.* La insulina es producida por las células beta de los islotes pancreáticos. Se sintetiza como proinsulina; por un proceso enzimático de proteólisis, se convierte en proinsulina (la cuál estructuralmente está relacionada a los factores de crecimiento parecidos a la insulina tipo I y II). Una separación de la proinsulina, genera el péptido C y la cadena A (21 aminoácidos) y B (30 aminoácidos) de la insulina, unidos por puentes bisulfuro. Estos dos compuestos son almacenados en las células pancreáticas. El péptido C es menos sensible a la degradación hepática por lo que es un marcador adecuado de cantidad de producción de insulina y es útil para distinguir las causas endógenas o exógenas de su producción.

Figura 9. Mecanismo de Secreción de Insulina por la célula beta.

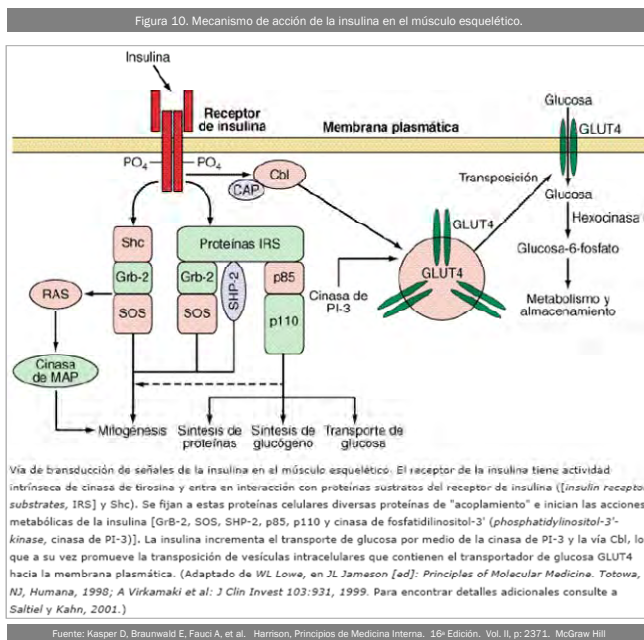


**Secreción de Insulina.** La glucosa es el principal factor de secreción de insulina, además de algunos aminoácidos, cetonas, nutrientes, péptidos gastrointestinales y neurotransmisores. Niveles superiores a 70 mg/dl de glucosa estimulan la síntesis de insulina, y su secreción inicia cuando se activa el transportador de glucosa GLUT2 que la

introduce a la célula  $\beta$  (figura 9). Posteriormente se llevan a cabo otros procesos de metabolismo de la glucosa, como la fosforilación por una glucocinasa; generación de ATP por la Glucosa-6-fosfato-ATP-asa, la cuál inhibe el canal de potasio sensible a ATP en la membrana celular de la célula  $\beta$ . Esta inhibición (mimetizada por algunos hipoglucemiantes orales, al bloquear el receptor SUR [receptor de sulfonilureas]) ocasiona una despolarización que abre los canales de Calcio y estimula la secreción de insulina. Este mecanismo se ve perpetuado por varios factores; uno de ellos es el hormonal, que tiene un periodo de secreción cada 10 minutos (que produce una insulina basal); algunos otros como las comidas u otros estímulos generan una liberación cuatro o cinco veces la basal. Las alteraciones en estos patrones secretorios son los signos más tempranos de disfunción de las células beta.

**Acción de la insulina.** Una vez que es secretada la insulina al sistema porta, aproximadamente el 50% es degradada por el hígado; el resto se une a los tejidos sensibles a la insulina. Esta unión estimula una actividad de tirosin cinasa, produciendo autofosforilación y reclutamiento de moléculas intracelulares tales como sustratos de tipo

receptor de insulina (IRS). Estas moléculas ocasionan procesos de fosforilación y desfosforilación que se desempeñan en las actividades de la insulina tales como: mitogénesis, síntesis proteica, síntesis de glucógeno y transporte de glucosa. Tal es el caso de una activación de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI 3-K) que estimula la traslocación de transportadores de glucosa tipo GLUT4 a la superficie celular, lo que es crucial para la captura de glucosa en el adipocito y músculo esquelético (figura 10).



Otro punto importante en la fisiopatología de la DM2 es la obesidad, la cuál es una asociación muy común, debido a que los adipocitos secretan productos biológicos como: leptina, factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ), ácidos grasos libres, resistina y adiponectinas; los cuáles modulan la secreción de insulina, su acción, peso corporal y pueden contribuir a la resistencia

a la insulina. En los inicios del trastorno, la tolerancia a la glucosa se mantiene normal a pesar de la resistencia a la insulina, debido a que las células pancreáticas compensan con un hiperinsulinismo. Cuando este mecanismo ya no es sustentable por las células pancreáticas, se inicia el desarrollo de hiperglucemias posprandiales; un posterior decline en la función, lleva al establecimiento de la hiperglucemia de ayuno. Generalmente se observa elevación de PCR e IL-6 en la DM2.

*Resistencia a la insulina.* La resistencia altera la utilización de glucosa por los tejidos sensibles a insulina y aumenta la producción hepática de glucosa, lo que contribuye a la hiperglucemia. La glucosa de ayuno (FPG, por sus siglas en inglés) es producto de la producción alterada hepática y el poco uso de la glucosa periférica resulta en la hiperglucemia posprandial. Aún no se ha determinado la causa molecular de la resistencia en la DM2.

*Alteración en la secreción de la insulina.* En un inicio en la DM2, la secreción se encuentra aumentada como respuesta a la insulinoresistencia, para mantener una tolerancia adecuada a la glucosa. Posteriormente la secreción se ve afectada hasta ocasionar la hiperglucemia. Este defecto gradual no ha sido identificado, sin embargo se ha observado que existe una acumulación de amiloide, el cuál se produce ya que la insulina es cosecretada por las células beta con un polipéptido amiloide: la amilina. Sin embargo no se conoce si es como un efecto secundario o primario. Además se han identificado dos procesos de afección a los islotes pancreáticos, que se conocen como glucotoxicidad y lipotoxicidad, otorgados por la hiperglucemia crónica y por la producción de ácidos libres en la obesidad, respectivamente.

*Producción excesiva de glucosa hepática.* La gluconeogénesis hepática refleja la resistencia hepática a la hiperinsulinemia característica de la DM2, lo que produce hiperglucemia de ayuno y disminución en el almacenamiento hepático de glucosa en el posprandio. Se considera que esta alteración se genera en la etapa temprana de la enfermedad, sin embargo no se ha observado previamente a las de resistencia y secreción de la insulina.

## DIAGNÓSTICO.

El establecer un diagnóstico oportuno de DM en la población general, radica en la posibilidad de disminuir el daño ocasionado por la hiperglucemia de forma crónica. Por lo que se han establecido puntos de corte a partir de los cuáles se puede considerar a un paciente con alteración de glucosa de ayunas, intolerancia a la glucosa y DM establecida con base en la determinación de FPG y la glucemia de 2 hr. poscarga de 75 g. de glucosa (PPG, por sus siglas en inglés).

La ADA estableció criterios diagnósticos en 1997 y los modificó en el 2003 con la inclusión de la PPG (cuadro 4).<sup>vii,viii</sup>

Los puntos de corte se han establecido; no a partir de una media poblacional, sino más bien con base en el espectro de la glucosa de ayuno y a la reacción poscarga en los individuos normales, y al nivel de glucemia al que ocurren las complicaciones de la DM. Estas premisas han sido seguidas por diferentes grupos de estudio, como la Organización Mundial de la Salud (OMS), el National Diabetes Data Group y la ADA.

Cuadro 4. Criterios para el diagnóstico de DM.

Prueba	Niveles de Glucemia			Diagnóstico
	ADA	OMS	NOM-015	
Glucosa de ayuno	< 100 mg/dl	< 110 mg/dl	80 - 110 mg/dl	Normal
Glucosa de ayuno	100 a <126 mg/dl	110 a <126 mg/dl con PPG < 140 mg/dl	110-125 mg/dl	Glucosa alterada de ayuno
Glucosa de ayuno	> 126 mg/dl	> 126 mg/dl	> 126 mg/dl	Diabetes Mellitus
Glucosa poscarga 75 g a las 2 hr.	140 a 199 mg/dl	FPG <126 mg/dl con PPG 140 a <200 mg/dl	140-200 mg/dl	Intolerancia a la glucosa
Glucosa poscarga 75 g a las 2 hr.	NA	> 200 mg/dl	> 200 mg/dl	Diabetes Mellitus
Glucemia casual	> 200 mg/dl	> 200 mg/dl	> 200 mg/dl	Diabetes Mellitus

FPG. Glucosa de ayuno. PPG. Glucosa poscarga de 75 g. de glucosa a las 2 hr.

Fuente: Modificado de 1. American Diabetes Association, 2007. 2. NOM-015 para la Prevención, Tratamiento y Control de la diabetes mellitus, México. 3. Organización Mundial de la Salud.

La ADA con base en las recomendaciones de 1997 (cuadro 4), utiliza como criterios diagnósticos a la FPG, y la considera normal con niveles

<6.1 mmol/l (<110 mg/dl), glucosa alterada de ayunas de 6.1 a <7.0 mmol/l (110 a <126 mg/dl), y DM con >7.0 mmol/l (>126 mg/dl).

En las modificaciones establecidas para el 2003, considera a la FPG normal con niveles <5.6 mmol/l (<100 mg/dl), glucosa alterada de ayunas de 5.6 a <7.0 mmol/l (100 a 125 mg/dl), y DM con >7.0 mmol/l (>126 mg/dl), así como PPG 140 a 199 mg/dl (7.8 – 11 mmol/l).

La OMS agrega el uso de la PPG, y la clasifica como normal con <6.1 mmol/l (<110 mg/dl), glucosa alterada de ayuno entre 6.1 y <7.0 mmol/l (110 a <126 mg/dl) con una PPG menor a 7.8 mmol/l (140 mg/dl); lo considera como intolerancia a la glucosa con una FPG <7.0 mmol/l (<126 mg/dl) y una PPG de 7.8-11.0 mmol/l (140 a 199.9 mg/dl); y DM con una FPG >7.0 (>126 mg/dl) y PPG de  $\geq 11.1$  mmol/l (200 mg/dl).<sup>ix</sup>

En México, la Secretaría de Salud en la Norma Oficial Mexicana para la Prevención, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus, estableció que los criterios diagnósticos incluyen la FPG y la PPG (cuadro 4).<sup>x</sup>

La literatura internacional sugiere que aquellos pacientes que se encuentren dentro del grupo de intolerancia a la glucosa y glucosa alterada de ayuno, presentan un 40% de riesgo para padecer DM y enfermedad cardiovascular a cinco años.

Cuadro 5. Factores de riesgo para desarrollo de DM.

- Antecedentes familiares de DM.
- Obesidad (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>).
- Inactividad física.
- Raza.
- Intolerancia a la glucosa, o glucosa alterada de ayuno previamente detectada.
- Diabetes gestacional o antecedentes de niños macrosómicos > 4 kg.
- Hipertensión Arterial Sistémica.
- Nivel de colesterol HDL  $\leq 35$  mg/dL y/o triglicéridos  $\geq 250$  mg/dL.
- Síndrome de ovarios poliquísticos o acantosis nigricans.
- Antecedente de enfermedad vascular.

IMC: Índice de Masa Corporal.  
Fuente: Modificado de la American Diabetes Association, 2004.

El uso de la FPG es recomendado en el tamizaje de la población general, debido a cuatro consideraciones: a. una gran cantidad de personas con DM son asintomáticos; b. estudios epidemiológicos sugieren que la DM podría estar presente en su estado subclínico, hasta 10 años antes del diagnóstico; c. el 50% de las personas tienen una o más complicaciones al tiempo del diagnóstico; y d. El tratamiento oportuno modifica la historia natural de la enfermedad. Por lo tanto la ADA sugiere la aplicación de estudios de detección con FPG en adultos mayores de 45 años cada tres años, o a cualquier individuo con factores de riesgo adicional (cuadro 5). Sin embargo sostiene que la efectividad del diagnóstico oportuno por el tamizaje a personas asintomáticas no se ha determinado.<sup>vi</sup>

Como reportó el estudio The Early Diabetes Intervention Program (EDIP, por sus siglas en inglés); algunos estudios<sup>xi</sup> han concluido que cerca del 50% de pacientes diabéticos diagnosticados por un estudio de curva de tolerancia a la glucosa fueron no diagnosticados por los criterios de la ADA para la glucosa de ayunas. La ADA ha reportado que el uso de la glucosa de ayuno sola para el diagnóstico de DM, resulta en 66% menos pacientes diagnosticados y no tratados; quienes han sido identificados posteriormente por la inclusión de los criterios de glucosa de dos horas implementado por la OMS.<sup>xii</sup>

## HEMOGLOBINA GLICADA.

La identificación del proceso de glucosilación de la hemoglobina, se realizó en 1955 por Krunkel y Wallenuis por medio de cromatografía de intercambio catiónico; sin embargo la identificación de hemoglobina glicada (A1C) y la medición de fructosamina se realizó hasta

los años setenta, y ambos identifican los niveles glucémicos de periodos correspondientes a la vida del eritrocito, 120 días.

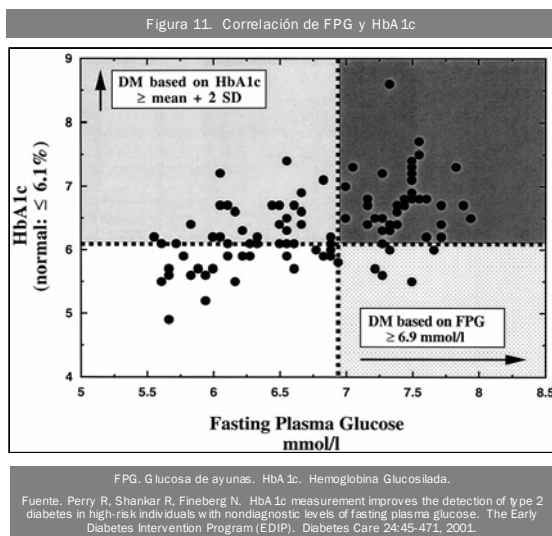
Cuadro 6. Correlación entre niveles de HbA1c y niveles plasmáticos de glucosa en diferentes pruebas durante 2-3 meses.

HbA1c	Glucosa Plasmática Promedio	
	mg/dl	mmol/l
6	135	7.5
7	170	9.5
8	205	11.5
9	240	13.5
10	275	15.5
11	310	17.5
12	345	19.5

Fuente: Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, et al. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 25:275-278,2002.

La ADA incluye como recomendaciones en su publicación: “Standard of Medical Care in Diabetes – 2007”, que la FPG es la prueba preferida para el diagnóstico de diabetes en niños y en adultos no embarazados; así también que al momento, la A1C no es recomendada para el uso

diagnóstico. Lo anterior lo sostiene con base en lo siguiente: “la gran mayoría de la gente que cumple con los criterios diagnósticos para diabetes por PPG, pero no por FPG, tienen una A1C con valores <7.0 %”. Sin embargo estas afirmaciones las hacen con un nivel de evidencia E (consenso de expertos por experiencia clínica).<sup>xiii</sup> Aseveración que mantienen en la recomendación del año 2008.<sup>xiv</sup>



En el cuadro 6, se reportan algunos resultados de estudios comparativos, de los niveles de A1C en relación a las determinaciones plasmáticas de la glucosa; con el fin de estandarizar su uso y correlacionar el control de la A1C en función de la glucosa plasmática.<sup>xv</sup>

El estudio EDIP, el cuál se realizó en personas que tenían los factores de riesgo conocidos para la DM, sin antecedentes de uso de hipoglucemiantes orales o insulina; con el fin de



establecer, que la mejora en la glucosa de ayuno a través del uso de un inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa, reduce las complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo. Indirectamente, utilizaron pacientes de reciente diagnóstico con mediciones de FPG, PPG y A1C basales. A través de estos análisis se identificó que el 29 % de los pacientes con glucosa normal de ayunas, tenían criterios de Diabetes Mellitus por la medición de PPG; y el 42%, criterios de intolerancia a la glucosa; así mismo de los que por FPG se consideraban con glucosa anormal de ayunas, el 39% son intolerantes a la glucosa y el 48% tienen DM por la medición de PPG. En este estudio al relacionar la medición de la A1C para el diagnóstico de la DM, se identificó a un total de 62% de los pacientes con A1C por arriba de 2 desviaciones estándar, que por PPG tenían criterios para DM, en comparación con el 45% de los diagnosticados por FPG. Sin embargo concluyen que el uso de la A1C aún no está aprobada para el diagnóstico de la DM, debido a los aspectos no bien esclarecidos de estandarización de los rangos de referencia, así como por el inadecuado control de calidad.

Con base en la correlación de la FPG y los niveles de A1C, parece existir un adecuado diagnóstico de los pacientes con DM al hacer uso de estos métodos diagnósticos. Figura 11.

The Third National Health and Nutrition Examination Survey, demostró que la medición de A1C, es altamente específica (> 97%) para el diagnóstico de la diabetes, sin embargo no se obtuvo una adecuada sensibilidad para establecerse como estándar diagnóstico.<sup>xvi</sup>

Otro estudio reportó una sensibilidad de 73% y una especificidad de 98%, con un valor predictivo positivo de 88% para la A1C en el diagnóstico de diabetes.<sup>xvii</sup> Si comparamos estos resultados con los de estudios realizados en la República Mexicana,<sup>xviii</sup> en los cuáles se reportó que la glucosa de ayuno tiene una sensibilidad de 44.8% y especificidad de 82.1%, con un valor predictivo positivo (VPP) de 45.4% y valor predictivo negativo (VPN) de 81.7%; y para la glucosa poscarga de dos horas de 46.5% y 77.3% respectivamente, así como VPP de 40.6% y VPN de 81.2%; podríamos considerar que el realizar un tamizaje de DM con la A1C parecería ser un instrumento prometedor en el diagnóstico oportuno de personas con esta enfermedad y podría impactarse de forma significativa sobre la prevención de complicaciones terminales, asociadas a través de cambios en el estilo de vida de estas personas e intervenciones farmacológicas tempranas.

Hasta ahora, la A1C ha demostrado tener una correlación directa entre niveles inferiores a < 6.5% y la disminución de la morbilidad por DM2. Los reportes de tres estudios internacionales: Estudio Prospectivo de Diabetes en el Reino Unido (UKPDS, por sus siglas en inglés), Estudio de Control de Complicaciones de Diabetes Mellitus (DCCT, por sus siglas en inglés) y el Estudio Kumamoto sobre control óptimo de diabetes en pacientes diabéticos tipo 2; han demostrado que la disminución de un valor porcentual (1%) en la A1C; reduce hasta en un 25%, la presencia de morbilidad asociada.<sup>xix</sup>

Se han identificado algunas patologías que podrían sobreestimar o subestimar los resultados obtenidos en la A1C; éstas son las hemoglobinopatías, como la presencia de HbSS, HbCC y HbSC; además de talasemia y drepanocitosis. Afortunadamente la prevalencia de estas patologías es baja.<sup>xx</sup>

Otra variable que podría modificar los resultados de la A1C, es la cantidad de grasas ingeridas en la dieta. El estudio EPIC-Norfolk<sup>xxi</sup> hace referencia de la relación directa de forma positiva en la A1C y la cantidad de grasas en la dieta; así mismo hace referencia de que la misma aseveración es hecha en el estudio Hoorn. Esta relación la establecen por dos consecuencias fisiopatológicas a saber: 1) la presencia de ácidos grasos modifica la estructura lipídica de la membrana muscular periférica, lo que origina resistencia a la insulina, y 2) genera obesidad y por lo tanto aumento de la resistencia a la insulina. Sin embargo en este estudio la población referida, eran personas ya con el diagnóstico de diabetes, en el que la resistencia a la insulina y la variabilidad de la A1C está ya relacionada directamente con la glucemia de ayunas y posprandial; y no en pacientes con una alteración inicial posprandial exclusiva.

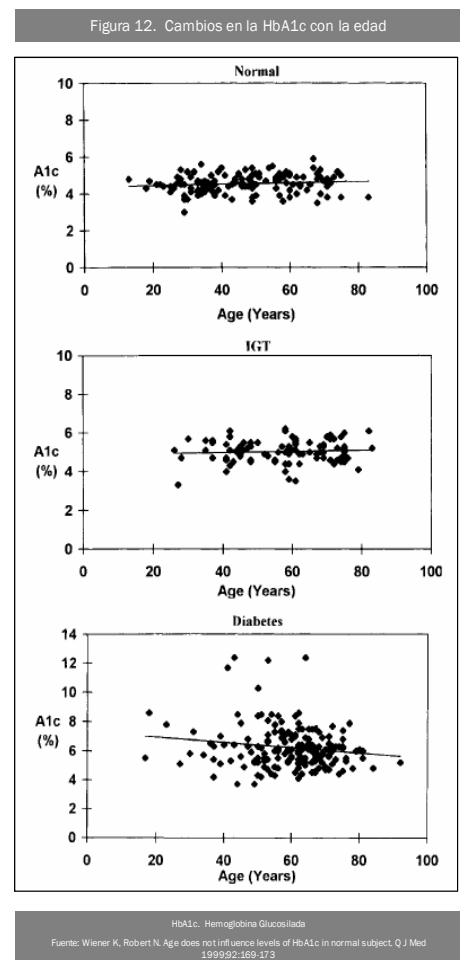
En China, se llevó a cabo un estudio para identificar la utilidad diagnóstica de la glucosa de ayuno en unión con la A1C; durante el cuál se identificaron que aquellos pacientes con FPG >6.1mmol/l (>110 mg/dl) y A1C >6.1%, presentaron una progresión a diabetes cinco veces más alta, que los que tenían niveles inferiores a los referidos. En este estudio refieren que los que se encuentran con esos indicadores por encima de los niveles mencionados tienen una tasa de progresión a diabetes de 44.1% por año.<sup>xxii</sup>

La Sociedad Japonesa de Diabetes considera que la glucosilación de las proteínas, es la principal anomalía fisiopatológica de la diabetes, por lo que la A1C en este país, es considerada por los médicos, como el estándar de oro en el diagnóstico y vigilancia de los pacientes diabéticos.<sup>xxiii</sup>

Existe evidencia escrita de que la A1C no debe incluirse como estándar diagnóstico en DM2, debido a que existen variaciones acorde a la edad. <sup>xxiv, xxv</sup> Sin embargo estos estudios pueden ser subestimados, basándonos en el aspecto de que en ninguno se realizó una identificación de los pacientes que tenían intolerancia a la glucosa o el diagnóstico de DM2.

Otros estudios niegan la influencia de la edad sobre la A1C, como el realizado por Wiener y Roberts <sup>xxvi</sup>, en el que se llevó a cabo una separación de los pacientes normales, los intolerantes a la glucosa y los que ya tenían el diagnóstico de DM2; observando que los niveles de A1C en personas sanas no se modifican con la edad. Figura 12.

En agosto del 2007, se publicó un Consenso para la estandarización mundial de la medición de la A1C, estipulado por la ADA, Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC, por sus siglas en inglés), y la Asociación Europea para el Estudio de Diabetes (RASD, por sus siglas en inglés); en lo referente a establecer el reporte de la A1C como una nomenclatura internacional, en mmol/mol, a fin de lograr una correlación más adecuada con la concentración media de glucosa en los meses previos de los pacientes a quienes se les practica una A1C. Este consenso lo establecen tomando en cuenta los resultados



preliminares del estudio ADAG (Glucosa promedio derivada de la A1C, por la traducción de las siglas); sin embargo los resultados están aún por publicarse. Aún así el estudio únicamente propone una forma más homogénea de poder interpretar la concentración media de glucosa en los meses previos considerando la A1C, y no propone un método de diagnóstico como tal. En ese reporte se incluye incluso una referencia a que este nuevo método únicamente puede ser usado para la correlación clínica.<sup>xxvii</sup>

En la actualidad se está haciendo uso de la medición de A1C a través de métodos de Cromatografía de Líquidos de Alto Desempeño (HPLC, por sus siglas en inglés); método desarrollado desde la década de los 80's, y que ha sido adaptado a la medición capilar; con el cuál se ha reportado un coeficiente de variación de 5 a 10%, lo cuál parece prometedor para el tamizaje de la población general, así como una herramienta mas para el control de los pacientes con DM.<sup>xxviii</sup>

En el estudio DCCT, se utilizó a la HPLC como el sistema de procesamiento para la A1C, sin embargo en el 2002 se llevó a cabo una medición en Holanda, utilizando Espectroscopia de Masas, que mide con mayor precisión la A1C sin embargo con valores normales de 3 a 5%, la cuál fue adoptada por la IFCC pero sin difusión de resultados por la posibilidad de confundir a los sistemas clínicos de salud mundiales con respecto a sus valores de referencia.

Una revisión del desempeño de laboratorios mexicanos en la realización de A1C, demostró que los coeficientes de variación son heterogéneos; considerándose para

personas con A1C en rangos normales de 32.7% y de 26.4% para aquellos con rangos diabéticos.<sup>xxix</sup>

Con base en esta revisión, pareciera que aún se encuentra inconclusa la validación de la A1C como una prueba estándar en el diagnóstico de DM2. Sin embargo cada vez son más los estudios que refuerzan su utilidad en el diagnóstico y en el control de la enfermedad, como es el caso de Japón quienes la consideran el estándar de oro en el diagnóstico de DM2.

En países latinos, el uso de la A1C se ha centralizado en la predicción que ésta tiene en las complicaciones micro y macrovasculares de la DM2, sin enfocarse en su uso como estudio diagnóstico de la enfermedad.

A pesar de la revisión de bases de datos en español e inglés, no se han identificado estudios latinos y aún más; mexicanos respecto a este tipo de uso diagnóstico.

---

<sup>i</sup> Kasper D, Braunwald E, Fauci A, et al. Harrison, Principios de Medicina Interna. 16<sup>a</sup> Edición. 2005.

<sup>ii</sup> Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 27:1047-1053,2004.

<sup>iii</sup> Total prevalence of Diabetes & Pre-diabetes. American Diabetes Association. 2005.

## **HIPÓTESIS.**

### **HIPÓTESIS NULA.**

La hemoglobina glicada es una prueba de utilidad similar en el diagnóstico de la diabetes mellitus en la población general, comparándola con la glucosa de ayuno y la glucosa de dos horas poscarga.

### **HIPÓTESIS ALTERNA.**

La hemoglobina glicada es una prueba de utilidad mayor en el diagnóstico de la diabetes mellitus en la población general, comparándola con la glucosa de ayuno y la glucosa de dos horas poscarga.

## **OBJETIVOS.**

### **OBJETIVO GENERAL.**

Identificar la sensibilidad y especificidad de la determinación de A1C, en el diagnóstico oportuno de la Diabetes Mellitus.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

1. Determinar el número de casos de diabetes mellitus diagnosticados con la medición de la hemoglobina glicada.
2. Determinar el número de casos de diabetes mellitus diagnosticados con la medición de glucosa de ayuno.
3. Determinar el número de casos de diabetes mellitus diagnosticados con la medición de glucosa de dos horas poscarga de 75 g de glucosa.



## **MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS.**

### 1. TIPO DE ESTUDIO.

Transversal analítico.

### 2. UNIVERSO.

Personas afiliadas, derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social.

### 3. VARIABLES.

#### IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES.

Las variables a estudiar según el problema y objetivos son:

- Glucosa de ayuno.
- Glucosa de dos horas poscarga de glucosa.
- Hemoglobina glicada.

#### OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

##### *A) Diabetes Mellitus.*

Conceptual. Trastorno metabólico de la glucosa por alteraciones en la secreción de insulina, en el consumo de glucosa o aumento en su producción, y que tiene como característica principal la presencia de hiperglucemia.

Operacional. Medición de niveles sanguíneos de glucosa y hemoglobina glicada en ayuno y poscarga. Se considera su presencia con medición de FPG con valor  $\geq 126$  mg/dl, PPG con valor  $\geq 200$  mg/dl, o A1C  $\geq 6.0\%$ .

Escala de Medición. Variable de desenlace nominal.

Fuente. Diabetes Mellitus. Kasper D, Braunwald E, Fauci A, et al. Harrison, Principios de Medicina Interna. 16ª Edición. 2005.

### *B) Hemoglobina glicada.*

Conceptual. Se refiere a la medición obtenida, representada en porcentaje, de la unión de hemoglobina a la glucosa, y que tiene una relación de referencia de 120 días que es la vida media del eritrocito.

Operacional. Medición de niveles sanguíneos de hemoglobina glicada en ayuno, una sola ocasión en el día, se considerará DM2 cuando sea mayor a 6.0%.

Escala de Medición. Variable predictora, nominal.

Fuente. Diabetes Mellitus. Kasper D, Braunwald E, Fauci A, et al. Harrison, Principios de Medicina Interna. 16ª Edición. 2005.

### *C) Glucosa de Ayuno.*

Conceptual. Hace referencia a la cantidad de glucosa medida en mg/dl obtenida en un individuo que no ha ingerido alimentos por al menos ocho horas.

Operacional. Medición de niveles sanguíneos de glucosa en ayuno de 8 horas, una sola ocasión en el día. Se considerará positiva con niveles de  $\geq 126$  mg/dl.

Escala de Medición. Variable predictora, nominal.

Fuente. Diabetes Mellitus. Kasper D, Braunwald E, Fauci A, et al. Harrison, Principios de Medicina Interna. 16ª Edición. 2005.

*D) Glucosa de dos horas poscarga de glucosa.*

Conceptual. Es la cantidad de glucosa medida en mg/dl obtenida en un individuo, dos horas posteriores a la ingesta de 75 g. de glucosa.

Operacional. Medición de niveles sanguíneos de glucosa, a las dos horas posteriores a la ingesta de 75 g. de glucosa, una sola ocasión en el día. Niveles mayores a 200 mg/dl a las 2 hr., se considerará diagnóstica de DM2.

Escala de Medición. Variable predictora, nominal.

Fuente. Diabetes Mellitus. Kasper D, Braunwald E, Fauci A, et al. Harrison, Principios de Medicina Interna. 16ª Edición. 2005.

#### 4. MUESTRA.

Personas que asisten a la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez"; Centro Médico Nacional, Siglo XXI, IMSS.

##### A) TAMAÑO DE MUESTRA.

Para una sensibilidad de 95%, con un intervalo de confianza de 95%, entre 90 y 100; con un poder de 80%; se requieren 210 participantes.

##### B) CRITERIOS DE SELECCIÓN.

###### i. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Edad de 25 a 50 años.

Ambos sexos.

Sin diagnóstico previo de DM.

No uso actual o previo de hipoglucemiantes, sensibilizadores del metabolismo de la glucosa, o insulina; o bajo tratamiento con esteroides.

Sin diagnóstico establecido de síndrome metabólico.

## ii. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Edad inferior a 25 o superior a 50 años.

Diagnóstico previo de DM o síndrome metabólico.

Uso actual o previo de hipoglucemiantes, sensibilizadores del metabolismo de la glucosa o insulina.

Uso actual o previo de esteroides.

## iii. CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.

Mujeres embarazadas.

## 5. PROCEDIMIENTOS.

### A) PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Para la recolección de datos, se asistirá al área de toma de muestras en el Laboratorio Central de Análisis Clínicos, en horario previo a la toma de laboratorios solicitados por las diferentes especialidades del hospital. Se llevará a cabo una plática informativa respecto a este protocolo, dirigida a las personas y sus acompañantes, personal que labora en la institución, o personas que se encuentren en el área de toma de muestras. Una vez informadas, se procederá a solicitar de quienes deseen participar en el estudio y que

cumplan con los criterios de selección; el llenado de una encuesta que incluye datos sobre edad, sexo, antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus, estado actual o previo de dislipidemias, hipertensión arterial sistémica, así como medición de peso, talla, índice de masa corporal (IMC), etc. (Ver instrumentos para la recolección de datos).

Una vez llevado a cabo el llenado de las hojas respectivas, se procederá a la toma de muestras correspondientes, con base en las descripciones siguientes: <sup>i</sup>

Primera toma. Esta se realizará al participante, con un ayuno de ocho horas como mínimo, y se tomarán dos determinaciones, que son:

- a) *Glucosa de ayuno.* Previa aplicación de ligadura proximal en el antebrazo elegido para la toma, se procede a asepsia y antisepsia de la región antecubital, con torundas alcoholadas. Se localiza la vena cefálica y por punción, se le toma una muestra de sangre de entre tres y cinco ml., sin anticoagulante. La muestra se deja reposar un lapso de aproximadamente 20 minutos, y se centrifuga a 3500 rpm, durante 10 minutos. Se procede a la determinación de glucosa, con base en una prueba enzimática colorimétrica. Prueba enzimática: Debido al oxígeno del aire, la glucosa se oxida a gluconolactona, bajo la acción de la enzima glucosa-oxidasa (GOD). Se forma peróxido de hidrógeno; que en presencia de la peroxidasa (POD), oxida la 4-aminofenazona y el fenol, a 4-(p-benzoquinona-monoamino)fenazona. La intensidad del colorante es directamente proporcional a la concentración de glucosa que se mide fotométricamente.

b) *Hemoglobina glicada*. En la misma punción referida, se extraen cinco ml. de sangre, para contenerla en un tubo con anticoagulante (E.D.T.A., para biometría hemática). La muestra debe ser homogeneizada con movimientos suaves de inversión y se procede a un pretratamiento que consta de agregar 0.01 ml. de muestra, a 1 ml. de solución de detergentes; para lisar los eritrocitos y se libere la hemoglobina contenida dentro de ellos. Se procede a la determinación de hemoglobina glicada, que es un cálculo que consta de dos determinaciones, hemoglobina y hemoglobina glicada.

- a. Hemoglobina. Una vez liberada la hemoglobina de los eritrocitos, se formará una solución que incrementa su color rojizo de manera proporcional a la cantidad de hemoglobina en la muestra, la cual es cuantificada con un método colorimétrico.
- b. Hemoglobina glicada. Se mezcla un hemolizado de sangre total con una resina de intercambio catiónico. La hemoglobina no glicada, se une a la resina, dejando libre a la hemoglobina glicada, para que se pueda cuantificar a través de un método turbidimétrico. El resultado es expresado en unidades porcentuales (%), y se obtiene al dividir el valor de la hemoglobina total, entre el de la hemoglobina glicada, por la concentración del estándar de hemoglobina glicada, que generalmente es de 10%.

Segunda toma. Esta se realizará al participante, dos horas posteriores a la administración de 150 ml. de solución glucosada al 50%, correspondientes a 75 g. de glucosa; y se tomará una determinación de glucosa con las características técnicas referidas para la glucosa de ayuno.

El desarrollo de las determinaciones de glucosa en ayuno, a las dos horas poscarga y la hemoglobina glicada se llevará a cabo en el laboratorio químico del hospital, con los equipos y reactivos existentes al momento de la toma de las muestras.

El análisis de la A1C se realiza con un método inmunológico turbidimétrico, estandarizado para la IFCC, DCCT y NGSP; utilizándose el rango para estos últimos dos. El coeficiente de variación para este método es de 4.54% para individuos sanos, mientras que para individuos con niveles de A1c dentro de límites anormales, este coeficiente es de 5.76%.

## 6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se estimará la sensibilidad y especificidad, así como los valores predictivos, positivo y negativo, de la A1C respectivamente; contrastando contra el diagnóstico de DM2, definido con el estándar de oro actual (glucemia en ayuno y glucosa a las 2 hr. poscarga de 75 g. de glucosa).

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

El estudio es factible y se realizará con recursos existentes en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Este estudio de investigación se realizará de acuerdo a los siguientes lineamientos:

1. Declaración de Helsinki, modificación de Tokio, revisada por la XXIX asamblea, Tokio, Japón; 1975.
2. Constitución política de los Estados Unidos Mexicanos, en el artículo 4º.
3. Ley General de Salud, artículo 2º; fracción VII; artículo 35, fracción IX; título 5; capítulo único, artículos 96 al 103.
4. Manual de Organización del IMSS, H. Congreso técnico; acuerdo número 7 802/80, Octubre 8 de 1980.

En ningún momento se infringen los derechos humanos de los pacientes, ni su derecho de confidencialidad, así como se considera que en el momento en que el paciente desee dejar el estudio podrá hacerlo sin ninguna consecuencia.



## **RECURSOS PARA EL ESTUDIO.**

### **RECURSOS HUMANOS.**

Médico Residente del Servicio de Medicina Interna.

Personal de Laboratorio Central de Análisis Clínicos, de la UMAE HE “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, CMN SXXI, IMSS.

### **RECURSOS MATERIALES.**

Hojas impresas.

Torundas.

Jeringas y Agujas.

Tubos de recolección de muestras sanguíneas.

Reactivos para medición de A1C.

Reactivos para medición de glucosa.

Plumas.

Solución de glucosa al 50%, en presentación de 250 cc.

### **RECURSOS FÍSICOS.**

Área de Laboratorio Central de Análisis Clínicos, de la UMAE HE “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, CMN SXXI.

### **RECURSOS FINANCIEROS.**

No requiere de partidas especiales para el desarrollo del estudio.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

	Elaboración del protocolo	Revisión del protocolo	Aplicación del protocolo	Captura de datos	Revisión de datos	Presentación del protocolo terminado	Elaboración y entrega de Tesis	Publicación
NOVIEMBRE	■							
DICIEMBRE	■							
ENERO	■							
FEBRERO	■	■						
MARZO		■	■					
ABRIL			■	■	■			
MAYO					■	■	■	
JUNIO							■	■
JULIO								■

## RESULTADOS.

### Características generales.

Cuadro 7. Datos demográficos de la población encuestada.

Distribución	Participantes	Porcentaje (%)
<b>Sexo</b>		
Femenino	153	72.86
Masculino	57	27.14
<b>Grupo de Edad</b>		
25 a 29 años	51	24.29
30 a 34 años	28	13.33
35 a 39 años	34	16.19
40 a 44 años	29	13.81
45 a 49 años	36	17.14
50 a 54 años	21	10.00
55 años	11	5.24
<b>Factores de riesgo para desarrollo de Diabetes</b>		
Antecedentes heredofamiliares	143	68.10
Hipertensión Arterial Sistémica	24	11.43
Dislipidemias	57	27.14
Sedentarismo	120	57.14
Sobrepeso y Obesidad	142	67.62

Fuente: Encuesta "utilidad de la hemoglobina glicada en el diagnóstico oportuno de la diabetes mellitus".

Se reclutaron 210 pacientes, 153 (72.86%) mujeres. Predominaron dos grupos de edad, de 25 a 29 años con 51 (24.29%) participantes y de 45 a 49 años con 36 (17.14%). Con base en los factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus, se observó que en 143 casos (68.10%) existen antecedentes heredofamiliares; 24 (11.43%) refieren hipertensión arterial sistémica; 57 (27.14%) antecedentes de dislipidemias; en 120 (57.14%) se presenta sedentarismo y en 142 (67.62%) se observa un índice de masa corporal superior a 25, que establece el diagnóstico de sobrepeso y obesidad acorde a las guías establecidas por la OMS para la población mexicana. (Cuadro 7)

### Prevalencia y características de los grupos con alteraciones de la glucosa.

Con la glucosa de dos horas poscarga de 75 gr. de glucosa, se observaron 7 (3.33%) casos con criterio de diabetes mellitus, 24 (11.42%) con intolerancia a

Cuadro 8. Datos demográficos de la población por patología identificada.

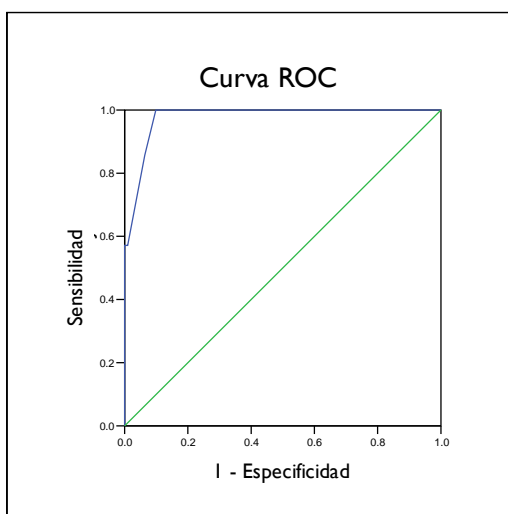
Distribución	DM2 No.	DM2 (%)	IG No.	IG (%)	DM2 / IG No.	DM2 / IG (%)	SE No.	SE (%)
<b>Sexo</b>								
Femenino	5	3.30	18	11.85	23	10.95	130	61.90
Masculino	2	3.50	6	10.50	8	3.81	49	23.33
<b>Grupo de Edad</b>								
25 a 29 años	0	0.00	1	1.96	1	0.48	50	23.81
30 a 34 años	0	0.00	0	0.00	0	0.00	28	13.33
35 a 39 años	0	0.00	3	8.82	3	1.43	31	14.76
40 a 44 años	0	0.00	6	20.68	6	2.86	23	10.95
45 a 49 años	4	11.11	4	11.10	8	3.81	28	13.33
50 a 54 años	3	14.28	7	33.33	10	4.76	14	6.67
55 años	0	0.00	3	27.27	3	1.43	5	2.38
<b>Factores de riesgo para desarrollo de Diabetes</b>								
Antecedentes heredofamiliares	6	2.88	19	19.04	25	11.90	118	56.19
Hipertensión Arterial Sistémica	3	1.42	9	4.28	12	5.71	12	5.71
Dislipidemias	6	2.88	13	6.19	19	9.05	38	18.10
Sedentarismo	6	2.88	10	4.76	16	7.62	104	49.52
Sobrepeso y Obesidad	5	2.38	17	10.95	22	10.48	82	39.05
<b>Total de casos</b>	<b>7</b>		<b>24</b>		<b>31</b>		<b>179</b>	

Fuente: Encuesta "utilidad de la hemoglobina glicada en el diagnóstico oportuno de la diabetes mellitus".  
DM2. Diabetes Mellitus. IG. Intolerancia a la Glucosa. DM2/IG. Diabetes mellitus y/o intolerancia a la glucosa. SE. Sin enfermedad.

la glucosa, y 179 (85.23%) sin enfermedad. Cuadro 8.

Para la población con criterio diagnóstico de diabetes, se identificaron 5 mujeres (3.3%) y 2 hombres (3.5%); por edad, 4 casos en el grupo de 45 a 49 años (11.11%), y 3 de 50 a 54 años (14.28%); los cuáles corresponden al 10.2% (7 de 68) de los participantes en el rango de 45 y más años. En cuanto a la coexistencia de factores de riesgo para diabetes, se observaron 6 (2.88%) pacientes con antecedentes familiares, 3 (1.42%) con comorbilidad para hipertensión arterial sistémica, 6 (2.88%) con dislipidemia, 6 (2.88%) con sedentarismo; y el sobrepeso o rangos de obesidad se observó en 5 (2.38%) participantes.

Figura 13. Curva ROC de A1C en la población mexicana



Fuente: Encuesta "utilidad de la hemoglobina glicada en el diagnóstico oportuno de la diabetes mellitus".

En la población identificada como intolerante a la glucosa, en total 24 casos, se identificaron 18 femeninos (11.85%) y 6 (10.5%) del sexo masculino; por edad, 1 caso en el grupo de 25 a 29 (1.96%), 3 de 35 a 39 (8.82%), 6 de 40 a 44 (20.68%), 4 de 45 a 49 años (11.1%), 7 de 50 a 54 años (33.33%) y 3 de 55 años (27.27%). Lo anterior significa un 7% (10) entre 25 y 44 años; y 20.5% de 45 y más (14). La coexistencia de factores de riesgo para diabetes tuvo

la siguiente distribución, 19 (9.04%) con antecedentes familiares, 9 (4.28%) con hipertensión arterial sistémica, 13 (6.19%) con dislipidemia, 10 (4.76%) con sedentarismo y 23 (10.95%) en sobrepeso o rangos de obesidad.

*Sensibilidad y especificidad de la A1C y la glucosa de ayuno para las distintas alteraciones de la glucosa.*

Para el diagnóstico con el uso de la A1C con un valor igual o mayor a 6%; se obtuvo una sensibilidad de 85.7%, una especificidad de 93.98%; y para la glucosa de ayuno, considerándola diagnóstica a partir de 126 mg/dl, una sensibilidad de 42.85%, especificidad de 99.51%. La certeza diagnóstica obtenida con la glucemia de ayuno, fue de 97.61%; mientras que para la A1C fue de 93.33%.

En la curva ROC utilizando como estándar de oro la prueba de tolerancia a la glucosa, para el diagnóstico de DM por A1C (figura 13), con un valor de 5.85%, se observa una sensibilidad de 100% y una especificidad de 100% con un valor de 6.55%. (Cuadro 9)

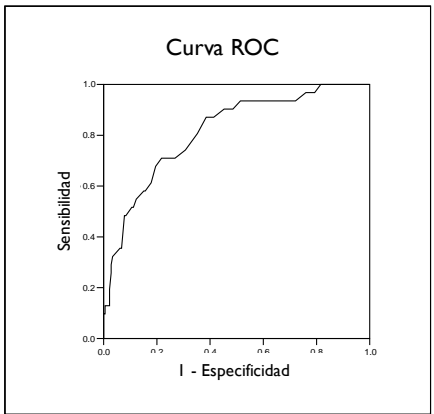
En la curva ROC para el diagnóstico de DM por glucosa en ayuno (figura 14), un valor de 82.5 mg/dl corresponde a una sensibilidad del 100%, mientras que una especificidad de 100% se observa con un valor de 137.50 mg/dl (cuadro 10).

Cuadro 9. Sensibilidad y especificidad de la A1C por curva ROC en población mexicana.

Positivo si es igual o mayor a	Sensibilidad	Especificidad
3.800	1.000	1.000
4.850	1.000	.995
4.950	1.000	.980
5.050	1.000	.975
5.150	1.000	.931
5.250	1.000	.862
5.350	1.000	.695
5.450	1.000	.512
5.550	1.000	.365
5.650	1.000	.241
5.750	1.000	.163
5.850	1.000	.099
5.950	.857	.064
6.100	.571	.010
6.550	.571	.000
7.000	.429	.000
7.750	.286	.000
9.900	.143	.000
12.400	.000	.000

Fuente: Encuesta "utilidad de la hemoglobina glicada en el diagnóstico oportuno de la diabetes mellitus".

Figura 14. Curva ROC de Glucosa de ayuno para Intolerancia a la glucosa en la población mexicana



Fuente: Encuesta "utilidad de la hemoglobina glicada en el diagnóstico oportuno de la diabetes mellitus".

Cuadro 10. Sensibilidad y especificidad de la glucosa de ayuno por curva ROC en población mexicana.

Positivo si es igual o mayor a	Sensibilidad	Especificidad
80.5	1.000	.883
81.50	1.000	.844
82.50	1.000	.816
83.5	.968	.793
84.5	.968	.760
85.5	.935	.721
86.5	.935	.631
87.5	.935	.587
88.5	.935	.514
89.5	.903	.486
90.5	.903	.453
110.5	.290	.028
111.5	.258	.028
113	.194	.022
114.5	.129	.022
115.5	.129	.011
118	.129	.006
124.5	.097	.006
137.5	.097	.000

Fuente: Encuesta "utilidad de la hemoglobina glicada en el diagnóstico oportuno de la diabetes mellitus".

Si consideramos los mismos valores de A1C obtenidos en la curva ROC para el diagnóstico de Intolerancia a la glucosa/Diabetes Mellitus, tendríamos que para un valor de 5.85%, la sensibilidad es de 41.94%, especificidad de 92.18%, y certeza diagnóstica de 84.76%; y para un valor de 6.55%, la sensibilidad es de 12.90%, especificidad de 100%, y certeza diagnóstica de 87.14% (Cuadro 11).

Si consideramos los mismos valores de glucosa de ayuno obtenidos en la curva ROC para el diagnóstico de Intolerancia a la glucosa/Diabetes Mellitus, tendríamos que para un valor de 82.5 mg/dl, la sensibilidad es de 100%, especificidad de 18.44%, y certeza diagnóstica de 30.48%; y para un valor de 137.5 mg/dl, la sensibilidad es de 9.68%, especificidad de 100%, y certeza diagnóstica de 86.67%. Cuadro 11.

Cuadro 11. Sensibilidad y especificidad de la A1C y la glucosa de ayuno en DM e Intolerancia a la glucosa / DM con valores actuales y considerados por Curva ROC en mexicanos.

Método	Parámetro	Diabetes Mellitus						Intolerancia a la Glucosa / Diabetes Mellitus							
		Casos		Porcentaje				Casos		Porcentaje					
		VP FN	FP VN	S	E	VPP	VPN	CDx	VP FN	FP VN	S	E	VPP	VPN	CDx
A1C	≥ 6.55 %	4 3	0 203	57.14	100.00	100.00	98.54	98.57	4 27	0 179	12.90	100.00	100.00	86.89	87.14
	≥ 6 %	6 13	1 189	85.7	93.98	31.57	99.5	92.85	8 23	11 168	25.8	93.85	42.10	87.95	83.80
	≥ 5.85 %	7 0	20 183	100.00	90.15	25.93	100.00	90.48	13 18	14 165	41.94	92.18	48.15	90.16	84.76
Glucosa en ayuno mg/dl	≥ 137.5	3 4	0 203	42.86	100.00	100.00	98.07	98.10	3 28	0 179	9.68	100.00	100.00	86.47	86.67
	≥ 126	3 4	1 202	42.85	99.51	75.00	98.06	97.61	3 28	1 178	0.09	99.44	75.00	86.4	86.19
	≥ 100	6 1	40 163	85.71	80.29	13.04	99.39	80.47	18 13	28 151	50.00	84.44	31.57	92.07	83.80
	≥ 82.5	7 0	169 34	100.00	16.75	3.98	100.00	19.52	31 0	146 33	100.00	18.44	17.51	100.00	30.48

Fuente: Encuesta "utilidad de la hemoglobina glicada en el diagnóstico oportuno de la diabetes mellitus". A1C. Hemoglobina glicada. DM. Diabetes Mellitus. VP. Verdaderos positivos. FP. Falsos positivos. VN. Verdaderos negativos. FN. Falsos negativos. S. Sensibilidad. E. Especificidad. VPP. Valor predictivo positivo. VPN. Valor predictivo negativo. CDx. Certeza diagnóstica.

Se realizó una asociación de la toma de glucosa de ayuno y hemoglobina glicada, para evaluar el poder diagnóstico usando ambos, sin embargo se observó que los resultados de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN son similares a la realización de la A1C sola.

## **DISCUSIÓN DE RESULTADOS.**

Con base en los criterios diagnósticos y las cifras establecidas, podemos comentar lo siguiente:

- a. Nuestro grupo poblacional es similar a los reportados por la ADA y la FID para personas latinoamericanas, en cuanto a distribución por sexo, por edades y por presencia de factores de riesgo asociados.
- b. Con base en los factores de riesgo para el desarrollo de Diabetes Mellitus, en todos los grupos se observó la presencia de los mismos, con predominio en el grupo de diabéticos e intolerantes a la glucosa. Esto supone que aunque se ha probado que son factores consistentes para el desarrollo de diabetes mellitus; se encuentran presentes incluso en la población aparentemente sana, por lo que los estudios de tamizaje deben ser realizados en población en general.

Como hemos observado en los resultados, la A1C tiene un mejor rango diagnóstico en diabetes mellitus, en cuanto a sensibilidad y especificidad en la población mexicana, comparada con los métodos de estudio actual. Con los puntos de corte establecidos para la A1C por las curvas ROC de la población mexicana en este estudio, podemos establecer la medición de la A1C como un estándar diagnóstico de alteraciones en el metabolismo de

la glucosa para la población con A1C mayor de 5.85% y realizar en ellos una curva de tolerancia a fin de identificar a la población con DM2 o intolerancia a la glucosa e iniciar medidas de tratamiento temprano o prevención de desarrollo de diabetes mellitus.

En conclusión, consideramos que es adecuada la realización de tamizaje a la población general con A1C para el diagnóstico de DM.



## ANEXOS.

### INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS.

Se hará uso de una encuesta para la determinación de factores de riesgo asociados, en los pacientes incluidos en el estudio, con algunas preguntas dicotómicas y algunas descriptivas, para establecer la posibilidad de diagnóstico de diabetes.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
UMAE HE "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



**Utilidad de la hemoglobina glicada en el diagnóstico oportuno de la diabetes mellitus en la población general.**

#### ENCUESTA

Instrucciones: Marque con una "X" las preguntas abajo descritas. Si responde "Sí", conteste de forma breve las preguntas abiertas que le siguen; en caso contrario, saltarse a la siguiente pregunta.

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_ años. Sexo: H  M

Dirección: \_\_\_\_\_

Teléfono \_\_\_\_\_ Folio de Laboratorio: \_\_\_\_\_

¿Se conoce con Diabetes Mellitus o Síndrome Metabólico? Sí  No

¿Se encuentra o estuvo en tratamiento con medicamentos para la diabetes como metformina, glimepirida, glibenclámda, acarbosa, pioglitazona, rosiglitazona, insulina o esteroides?  
Sí  No

¿Tiene familiares con diagnóstico de diabetes mellitus (abuelos, padres, hermanos)? Sí  No

¿Quiénes? \_\_\_\_\_

¿Tiene Hipertensión Arterial Sistémica? Sí  No

¿Tiene alteraciones de los triglicéridos o del colesterol? Sí  No

¿Hace ejercicio? Sí  No  ¿Qué tipo, cada cuándo y que tiempo lo realiza?  
\_\_\_\_\_

#### NO ESCRIBIR EN ESTA AREA, EXCLUSIVA DEL INVESTIGADOR

IMC: \_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_ Kg. Estatura: \_\_\_\_ mts.

Nivel de glucosa de ayuno: \_\_\_\_\_ mg/dl

Nivel de hemoglobina glicada en ayuno: \_\_\_\_\_ %

Nivel de glucosa a las 2 horas poscarga de glucosa de 75g: \_\_\_\_\_ mg/dl

Investigador.

Dr. Luis Antonio Morales Gutiérrez,  
Matrícula 99384779.

**¡GRACIAS POR SU TIEMPO Y APOYO!**

Residente de Cuarto Año de Medicina Interna.

A su vez se solicitará firmar previamente Consentimiento Informado para la realización del estudio.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
UMAE HE "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



**Utilidad de la hemoglobina glicada en el diagnóstico oportuno de la diabetes mellitus en la población general.**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Instrucciones: Llenar con letra de molde los espacios en blanco, para completar las oraciones.

Lugar y Fecha: México, D.F. a      del mes de      del 2008.

Folio de Laboratorio      Afiliación     

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado: **Utilidad de la hemoglobina glicada en el diagnóstico oportuno de la diabetes mellitus en la población general.** Registrado ante el Comité Local de Investigación o la CNIC con el número:      El objetivo del estudio es: *Identificar la sensibilidad y especificidad de la determinación de A1C, en el diagnóstico oportuno de la Diabetes Mellitus.* Se me ha explicado que mi participación consistirá en: la toma de muestra sanguínea periférica para medir glucosa de ayuno y al mismo tiempo de hemoglobina glicada; y otra toma a las dos horas, para medir la glucosa posterior a la ingesta de 75 g de glucosa.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: Dolor en el sitio de punción, infección, sangrado, conocer el estado de salud y realizar un diagnóstico de alteraciones de la glucosa.

El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente.

\_\_\_\_\_

Investigador Responsable.

\_\_\_\_\_

Dr. Luis Antonio Morales Gutiérrez,  
Matricula 99384779; Residente de Cuarto Año de Medicina Interna.

\_\_\_\_\_

Testigo

\_\_\_\_\_

Testigo

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- I. <sup>1</sup> Kasper D, Braunwald E, Fauci A, et al. Harrison, Principios de Medicina Interna. 16ª Edición. 2005.
- II. <sup>1</sup> Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 27:1047-1053,2004.
- III. <sup>1</sup> Total prevalence of Diabetes & Pre-diabetes. American Diabetes Association. 2005.
- IV. <sup>1</sup> Federación Internacional de Diabetes. Diabetes Atlas. Extracto. Segunda Edición. 2003.
- V. <sup>1</sup> WHO. Country and regional data. 2000.
- VI. <sup>1</sup> Dirección General de Epidemiología. Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica. Secretaria de Salud. 2006.
- VII. <sup>1</sup> Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 20:1183-1197, 1997.
- VIII. <sup>1</sup> Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 26:3160-3167, 2003.
- IX. <sup>1</sup> Rodríguez B, Abbott R, Fujimoto W, et al. The American Diabetes Association and World Health Organization classifications for diabetes. Diabetes Care, 25:951-955, 2004.
- X. <sup>1</sup> Secretaria de Salud. NOM-015-SSA2-1994, modif. (1999). Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. México.

- XI. <sup>1</sup> Perry R, Shankar R, Fineberg N, et al. Hb<sub>A1c</sub> measurement improves the detection of type 2 diabetes in high-risk individuals with nondiagnostic levels of fasting plasma glucose. The early diabetes intervention program (EDIP). *Diabetes Care* 24: 465-471, 2001.
- XII. <sup>1</sup> Rodríguez B, Abbott R, Fujimoto W, et al. The American Diabetes Association and World Health Organization classifications for diabetes. Their impact on diabetes prevalence and total and cardiovascular disease mortality in elderly Japanese-American men. *Diabetes Care* 25:951-955, 2002.
- XIII. <sup>1</sup> Standards of Medical Care in Diabetes – 2007. *Diabetes Care* 30:S4-S41, 2007.
- XIV. <sup>1</sup> Standards of Medical Care in Diabetes – 2008. *Diabetes Care* 31:S12-S54, 2008.
- XV. <sup>1</sup> Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, et al. Defining the relationship between plasma glucose and HbA<sub>1c</sub> in the -Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 25:275-278,2002.
- XVI. <sup>1</sup> Davidson M, Schriger D, Peters A, et al. Relationship between fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin: potential for false-positive diagnoses of type 2 diabetes using new diagnostic criteria (published erratum appears in *JAMA* 281:2187, 1999). *JAMA* 281:1203-1210, 1999.
- XVII. <sup>1</sup> Kilpatrick E, Taylor P, Keevil B. Biological variation of glycated hemoglobin: implications for diabetes screening and monitoring. *Diabetes Care* 21:261-264, 1998.
- XVIII. <sup>1</sup> Bustos R, Bustos A, et al. Control de la glucemia en diabéticos tipo 2. Utilidad de mediciones en ayuno y posprandiales. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2005;43:393-399.

- XIX. <sup>1</sup> Terrés A. Evaluación de tres estudios internacionales multicéntricos prospectivos en el estudio y manejo de la diabetes mellitus. *Rev Mex Patol Clin*, 53:104-113, 2006.
- XX. <sup>1</sup> Terrés A. Programa Nacional de Estandarización de Glicohemoglobina. *Rev Mex Patol Clin*, 53:157-165, 2006.
- XXI. <sup>1</sup> Harding A., Sargeant L., Welch A., et al. Fat consumption and Hb<sub>A1c</sub> levels. The EPIC-Norfolk Study. *Diabetes Care* 24:1911-1916, 2001.
- XXII. <sup>1</sup> Ko G, Chan J, Tsang L, Cockram C. Combined use of fasting plasma glucose and Hb<sub>A1c</sub> predicts the progression to Diabetes in Chinese subjects. *Diabetes Care* 23:1770-1773, 2000.
- XXIII. <sup>1</sup> Kuzuya T. Early diagnosis, early treatment and the new diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Br J Nutr* 2000;84:S177.
- XXIV. <sup>1</sup> Arnetz B, Kallner A, Theorell T. The influence of aging on haemoglobin A1c (HbA1c). *J Gerontol* 1982;37:648-50.
- XXV. <sup>1</sup> Simon D, Senan C, Garnier P et al. Epidemiological features of glycated haemoglobin A1c distribution in a healthy population. The Telecom Study. *Diabetología* 1989;32:864-9.
- XXVI. <sup>1</sup> Wiener K, Roberts N. Age does not influence level of Hb<sub>A1c</sub> in normal subject. *Q J Med* 1999;92:169-173.
- XXVII. <sup>1</sup> Consensus statement on the worldwide standardization of the Hb<sub>A1c</sub> measurement. ADA, EASD, IFCC and IDF. *Diabetología* 2007;50:2042-2043.
- XXVIII. <sup>1</sup> Davis J, McDonald J and Jarett L. A high-performance liquid chromatography method for hemoglobin A1c. *Diabetes Care* 27:102-107, 1978.

- XXIX. <sup>1</sup> Rojano E, Acosta R, Bocanegra A, et al. Desempeño de un grupo de laboratorios mexicanos en la determinación de HbA1c. *Bioquímica* 32:91-99;2007.
- XXX. <sup>1</sup> Tood S, Davidson H. Diagnóstico y tratamiento clínico por el laboratorio. 8ª edición. Salvat, México; 1991. Wb. Sander Co. Philadelphia.