



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

**FACTORES RELACIONADOS A HEMOGLOBINA GLUCOSILADA (A1C) MUY BAJA EN
PACIENTES DEL INCMNSZ**

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO**

PRESENTA

DRA. LIDIA MORENO CASTAÑEDA

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DR. FRANCISCO J GÓMEZ PÉREZ**

TUTORES

**DR. SERGIO HERNÁNDEZ JIMÉNEZ
DR. CARLOS A. AGULAR SALINAS
DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA INCMNSZ**

MÉXICO, D.F. NOVIEMBRE, 2013



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.

DEDICATORIA

A Dios, que me llena día con día de bendiciones. Gracias por tu plan maestro, y por nunca dejarme de tu mano.

A mi esposo que con su amor, alegría, detalles, sorpresas y paciencia me impulsan a llegar lejos y a confiar en que cada paso en la vida debe darse con convicción, con libertad y en la búsqueda de la felicidad. Te amo.

A mis padres, que con amor me han educado, que me inculcaron valores, valor y amor al prójimo. Gracias por confiar en mi y no dudar en dejarme volar.

A mis hermanos, por crecer conmigo, por todas las experiencias, sonrisas y lagrimas compartidas, por todo su cariño, estando cerca, lejos y a cada momento. Somos una misma semilla, gracias por compartir juntos el deseo de vivir y soñar.

A mis maestros, que con su pasión por la enseñanza, la medicina, la investigación, el amor a la familia y el amor a la vida, inyectaron en mi la actitud de trabajo, el deseo de investigar y dejar huella.

A mis amigos, médicos y no médicos, vivos y quienes ya no están aquí, gracias porque siempre me han brindado una sonrisa, un abrazo, un silencio o un consejo. De ustedes he aprendido la fortaleza de amar la vida, disfrutar cada momento y no dejar de soñar.

ÍNDICE

Índice	3
Título	6
Resumen	7
Problema	9
Marco Teórico.....	10
Hemoglobina.....	10
Hemoglobina glucosilada (A1c)	11
Sistema estandarización de medición A1c.....	13
Equivalencias de A1c	13
Variantes de hemoglobina y medición de A1c	15
Métodos de medición de A1c y dificultades técnicas del método	16
Intercambio de cationes o iones (HPLC).....	16
Electroforesis	20
Enfoque isoeléctrico	20
Inmunoensayo	21
Cromatografía por afinidad a boronato	21
Espectrometría de masas	22
Niveles normales de A1c	22
Factores asociados a infraestimación de niveles de A1c	24
Raza	24
Vida media de los eritrocitos	25
Pérdidas sanguíneas	26
Anemia hemolítica	27

Hepatopatía	28
Insuficiencia renal	29
Embarazo	29
Justificación	30
Preguntas de investigación.....	31
Hipótesis	32
Objetivos	33
Métodos	34
Tipo de Estudio.....	34
Diseño.....	34
Universo.....	34
Condiciones éticas.....	34
Muestra	35
Criterios de inclusión.....	35
Criterios de exclusión.....	35
Criterios de eliminación.....	35
Tamaño de la muestra.....	35
Desenlaces clínicos	35
Recolección de datos.....	36
Definición de variables.....	36
Análisis estadístico.....	39
Resultados	40
Distribución de los grupos.....	40
Características basales.....	42

Condiciones asociadas a A1c muy baja.....	44
Estado glucémico	46
Condiciones acompañantes en pacientes con diabetes	47
Variantes de hemoglobina en el grupo con diabetes	47
A1c muy baja e insuficiencia renal	48
A1c muy baja y hepatopatía	49
A1c muy baja y anemia	50
A1c muy baja e infección	52
Discusión	54
Conclusiones	60
Bibliografía	61
Anexos	67

TÍTULO

Factores relacionados a hemoglobina glucosilada (A1c) muy baja en pacientes del
INCMNSZ

RESUMEN

Introducción. La hemoglobina glucosilada (A1c) es una herramienta que se utiliza como determinante diagnóstico de diabetes y como marcador de control glucémico. Variantes genéticas de hemoglobina, derivados de Hb químicamente modificados así como situaciones que alteran la vida media del eritrocito afectan de forma considerable el resultado reportado por los métodos de medición de A1c disponibles. **Justificación.** Frecuentemente encontramos reportes de A1C muy baja (por debajo del límite de referencia). Sería deseable conocer las características de dichos pacientes para identificar factores que infraestiman el nivel de A1c y lograr con ello identificar poblaciones en quienes se deba seleccionar otro método de tamizaje diagnóstico o de seguimiento de diabetes. **Objetivos.** Determinar la frecuencia de presentación de A1c muy baja en pacientes con y sin diabetes, así como las características clínicas y bioquímicas de quienes la presentan para determinar si existen condiciones asociada a dicho nivel de A1c. **Material y métodos.** Se realizó un estudio descriptivo, transversal y retrolectivo de las características de los pacientes con A1c muy baja (<5.0%) en pacientes que acuden al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) en quienes se haya realizado al menos una prueba de A1c del 1 de marzo 2011 al 1 de abril de 2012. Se utilizó estadística descriptiva para analizar las variables. **Resultados.** La A1c muy baja corresponde al 1% de las mediciones de A1c en el INCMNSZ. Se incluyeron 207 casos. El nivel medio de A1c fue $4.6 \pm 0.3\%$ para una glucosa plasmática de ayuno de $92 \pm 17\text{mg/dL}$. Las patologías más frecuentemente asociadas incluyeron: anemia en 71 (42%) casos, diabetes 65 (31.4%), hepatopatía 60 (29%), insuficiencia renal 36 (17.9%),

infección crónica 28 (13.5%), historia de enfermedad hematológica 28 (13.5%), cardiopatía 18 (8.7%), hemólisis en 11 (5.3%) y hemoglobinopatías por HbS en 3 (1.4%). No se detectaron casos de hemoglobina C. En el subgrupo de pacientes con diabetes, la presencia de anemia, nefropatía, cardiopatía y antecedente de transfusión sanguínea en los últimos 3 meses se asociaron significativamente a presentar A1c muy baja ($p < 0.05$). No se encontró relación con hemoglobinopatía, enfermedad hematológica, hepatopatía crónica, infección crónica, embarazo o hemólisis. La insuficiencia renal estuvo asociada a niveles de A1c muy baja, así como a una mayor frecuencia de aparición de hemoglobina carbamylada (CHb) a menor tasa de filtrado glomerular (TFG). La presencia de anemia en insuficiencia renal si correlaciona a menor TFG y a estadio de la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) 4 y 5.

Conclusión. Las enfermedades más frecuentemente asociadas a A1c baja en la población del INCMNSZ son nefropatía, anemia y hepatopatía. Particularmente en el grupo con diabetes y A1c muy baja, está relacionado a la presencia de anemia, nefropatía y antecedente de transfusión.

PROBLEMA

Se desconoce la proporción de pacientes en el INCMNSZ que presentan A1c muy baja (<5.0%), así como las características demográficas y su situación de salud. Dado que dicho resultado bajo pudiera infra estimar los niveles reales de glucosa, éstos valores pudiera tener una repercusión en el diagnóstico o no de diabetes así como en el tratamiento que se brinda a los pacientes con diabetes para el manejo de la glucosa.

Por ello se requiere conocer las características de la población con A1c muy baja, y con ello determinar los factores que se asocian al nivel de A1c, para con ello detectar a los grupos vulnerables que pudieran requerir de otro método diagnóstico o de seguimiento de glucosa.

MARCO TEÓRICO

Hemoglobina

La hemoglobina (Hb) es un tetrámero de 64.4 kd que consiste en dos pares de cadenas de polipéptidos. Un par de cadenas α y un par de cadenas no alfa. Las cadenas se designan por letras griegas y se utilizan para describir un tipo particular de hemoglobina. En el caso de la Hb A se trata de α_2 / β_2 . El gen de las cadenas α está en el cromosoma 16, mientras que las cadena β están en el cromosoma 11. Las cadenas α están conformadas por 141 residuos de aminoácidos mientras que las β están conformadas por 146. La función principal de la hemoglobina A es transporte de oxígeno obtenido en los pulmones y la entrega de oxígeno a los tejidos. El oxígeno se encontrará unido al hierro dentro de las cadenas de hemoglobina (1), Figura 1.

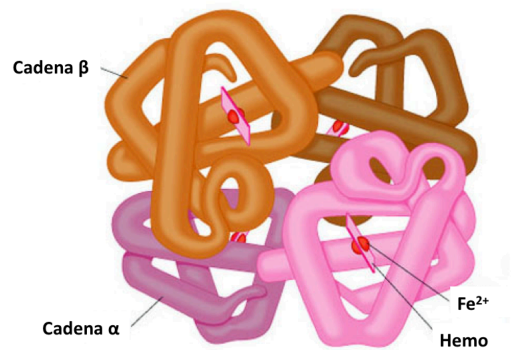


Figura 1: Se muestran las 4 cadenas de hemoglobina y la localización del hierro en cada una de ellas.

La Hb en el ser humano adulto está constituida en 90-95% por Hb A, 2.5% A2 y 0.5% hemoglobina fetal (HbF). La HbA se subdivide en A0 en un 93-95% y A1 en 5-7%. De la hemoglobina A1 existen 3 fracciones: A1c 4-6%, A1b 0.5%, A1a 0.5%, siendo la 1a la de carga iónica más positiva (2).

Hemoglobina glucosilada (A1c)

Fue Rahbar el primero en descubrir la asociación de los niveles aumentados de A1c en pacientes con diabetes mellitus (DM) en 1968 (3). Siendo los niveles de A1c resultado de la condensación no enzimática de la glucosa con el residuo de valina N-terminal de la cadena beta de la Hb (A0 → A1c). Ésta transformación ocurre en dos pasos: el primero es rápido, reversible y dependiente de la concentración de glucosa, produciendo una aldimina lábil o base de Schiff. El segundo paso ocurre mas lento, la aldimina tiene un rearrreglo Amadori y se convierte a una cetoamina estable, la A1c (4) (Figura 2).

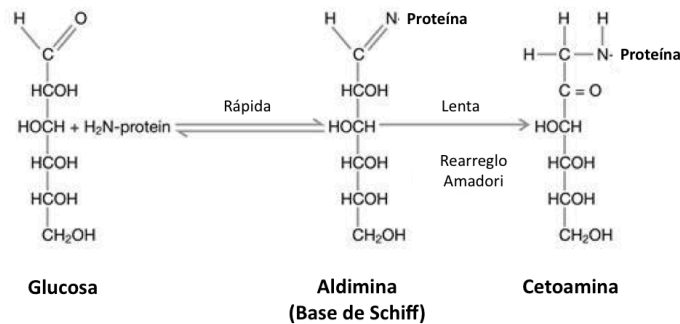


Figura 2. Reacción para producir una cetoamina.

Ésta conversión ocurre durante toda la vida del eritrocito, de tal forma que la concentración de A1c es mayor en eritrocitos más viejos que en los más nuevos. La tasa a la que ésta reacción ocurre es mayor en pacientes con diabetes por una mayor y mas constante concentración de glucosa, resultando en niveles mayores de A1c.

La concentración de A1c refleja el promedio de glucosa plasmática durante varias semanas previas, haciendo útil su medición para evaluar el control glucémico (6). Tiene como ventajas que no depender de la cooperación del paciente, ya que es independiente del momento del día en que se mida, tampoco de la presencia o no de ayuno, ni por haber realizado o no recientemente actividad física (2).

La A1c es actualmente definida por el grupo de trabajo de la Federación Internacional de Química Clínica como la HbA que es irreversiblemente glucosilada en una o ambas valinas N-terminales de las cadenas β de la molécula, incluyendo la Hb que puede ser también glucosilada en residuos de lisina. Se considera que brinda un índice del promedio de glucosa sérica de los 2-4 meses previos. Y aunque la vida media del eritrocito es aproximadamente 120 días, la A1c representa el promedio pesado de niveles de glucosa, con los eritrocitos más jóvenes contribuyendo en mayor extensión que los más viejos. De hecho, se considera que el 50% de la A1c está determinada por los niveles de glucosa del mes previo inmediato hasta 75% por los 2 meses previos (7).

Sistema de estandarización de medición de A1c

Se ha iniciado un proceso de estandarización de los ensayos para medición de A1c para evitar la confusión por resultados variables entre dispositivos y entre laboratorios. Por ello la Asociación Americana de Diabetes (ADA), el Colegio Americano de Endocrinología (ACE) y el Programa Nacional de Educación en Diabetes (NDEP) de Estados Unidos (EU) instituyeron un programa de estandarización de glicohemoglobina nacional para los laboratorios que realizan la prueba Estados Unidos (NGSP). Este programa se ha extendido para su aplicación internacional y es un requisito para la confiabilidad de los resultados que se reportan en cualquier laboratorio.

En 1996 surge el programa con la meta de estandarizar los test para hacerlos equivalentes al ensayo por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) que fue el ensayo de uso estandarizado utilizado en el estudio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).

Actualmente para obtener y mantener la certificación de la NGSP, los laboratorios debe satisfacer con precisión y de forma anual los criterios establecidos (7,8).

Equivalencias de A1c

La hemoglobina glucosilada ha sido identificada como herramienta útil para correlación entre los niveles de glucosa sérica crónicos y el porcentaje de glucosilación de la hemoglobina. Ésta correlación se identificó de forma clara mediante el estudio ADAG (A1c Derived Average Glucose), descrito por Nathan y

cols. en 2008 cuando analizaron los resultados de 507 individuos en 10 centros (268 con diagnóstico de DM tipo 1, 159 con el diagnóstico de DM tipo 2 y 80 sujetos sanos). Se les midió glucosa intersticial cada 5 minutos por al menos 2 días de forma basal y cada 4 semanas durante 12 semanas, así como mediciones de glucosa capilar en 7 momentos del día (preprandiales, 90 minutos postprandiales y antes de dormir) por al menos 3 días por semana. Se les midió A1c basales y cada mes por 3 meses, teniendo aprobación por el NGSP. Obteniéndose una correlación linear de los valores de hemoglobina glucosilada y glucosa capilar como se muestra en la figura 3, obteniéndose una correlación con niveles de glucosa como se muestra en la Tabla 1 (9).

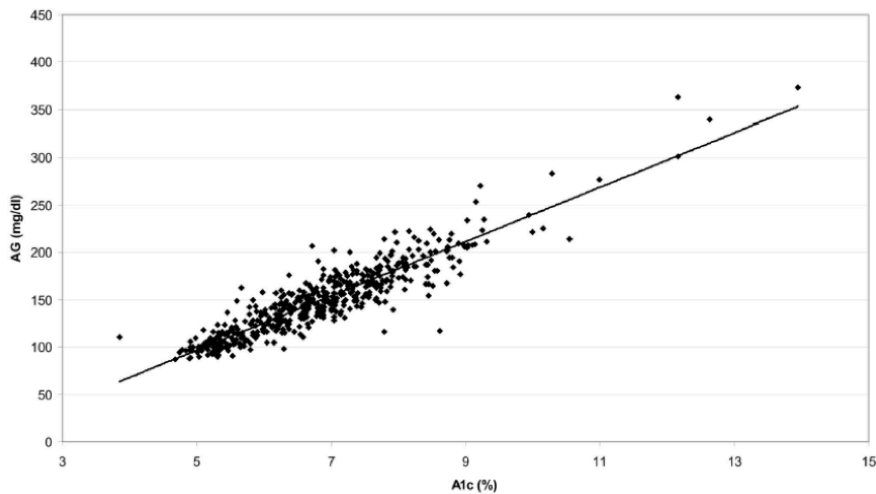


Figura 3. Regresión linear de A1c al final del mes 3 y glucosa promedio durante los 3 meses previos. ($R^2=0.84$, $P<0.0001$)

Tabla 1. Correlación de nivel de glucosa plasmática con A1c

	mg/dl*	mmol/l†
A1C (%)		
5	97 (76–120)	5.4 (4.2–6.7)
6	126 (100–152)	7.0 (5.5–8.5)
7	154 (123–185)	8.6 (6.8–10.3)
8	183 (147–217)	10.2 (8.1–12.1)
9	212 (170–249)	11.8 (9.4–13.9)
10	240 (193–282)	13.4 (10.7–15.7)
11	269 (217–314)	14.9 (12.0–17.5)
12	298 (240–347)	16.5 (13.3–19.3)

Tabla 1. Los datos entre paréntesis corresponden a IC de 95%. La regresión lineal eAG (mg/dL)=28xA1c-46.7. La regresión lineal eAG (mmol/L)=1.5944xA1c-2.5944

De tal modo que éstos son los valores que actualmente se reportan por los grupos de laboratorio certificados por la metodología NGSP.

Variantes de hemoglobina y medición de A1c

Se han caracterizado mas de 700 variantes de hemoglobina. La mayoría surgen de mutaciones puntuales en las cadenas α , β , γ , o δ de Hb. Se ha estimado en EU que de los 16 millones de pacientes con diabetes, mas de 150 000 tienen una de estas variantes genéticas (10 y 11). La HbS y HbC representan las más comúnmente encontradas. En otras partes del mundo, la prevalencia de variantes de Hb se ha demostrado ser tan alta como hasta 1/3 de los pacientes con diabetes(12). Adicionalmente la Hb puede ser modificada químicamente, lo cual puede estar presente de forma crónica en pacientes con diabetes. Éstas modificaciones pueden asemejar Hb físicamente y químicamente, causando

determinaciones imprecisas de Hb cuando se utilizan métodos basados en diferencias de carga.

La hemoglobina carbamylada (CHb) que se encuentra aumentada en pacientes urémicos, representa el derivado mas frecuentemente encontrado (13). Altas concentraciones de aspirina (>1g) pueden causar acetilación de variantes de hemoglobina con mutaciones en el NH₂ de la cadena B de hemoglobina (14).

Adicionalmente muchas hemoglobinopatías incluyendo anemia de células falciformes, homocigotos para HbC, HbSC y talasemia B frecuentemente muestra aumento de otras especies de Hb menores como HbA₂ y HbF, que interfiere también con la identificación de algunos métodos de medición de A1c. Adicionalmente condiciones patológicas que afectan la vida media del eritrocito como hemólisis, hemorragia (15) y anemia por deficiencia de hierro (16 y 17), así como transfusiones sanguíneas (18), pueden afectar la medición de A1c.

Métodos de medición de A1c y dificultades técnicas de cada método

Intercambio de cationes o intercambio de iones (método HPLC)

Funcionan separando las especies de Hb basado en diferencias de carga. Las especies de Hb eluyen en una columna de cationes en diferentes momentos con la aplicación de buffers que incrementan la fuerza iónica. Un espectrofotómetro mide la concentración de cada fracción de hemoglobina que se cuantifica calculando el área bajo cada pico (Figura 4) (19).

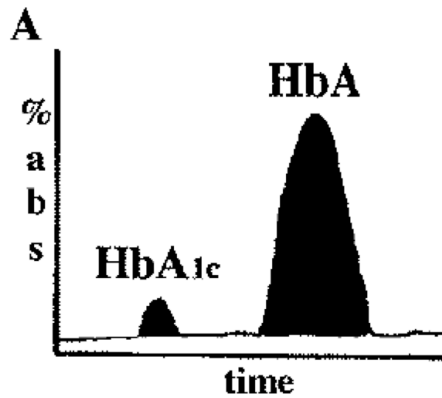


Figura 4. Muestra la separación de fracciones de hemoglobina de acuerdo a su carga. Se observan los picos de HbA y HbA1c por el método HPLC. %abs: % de Hemoglobina medida. Time: Tiempo en el que eluye la fracción de hemoglobina.

Los portadores de variantes de hemoglobina o aductos químicos o derivados de hemoglobina que eluyen separados de la HbA y la A1c generalmente no tienen efectos en la medición de A1c (Figura 4), sin embargo los resultados sí pueden verse alterados cuando la variante de Hb (HbX) o su derivado glucosilado (HbX1c) no pueden separarse de la HbA o A1c. Las figuras 5, 6, 7 y 8 muestran las posibles alteraciones en estimación de HbA1c.

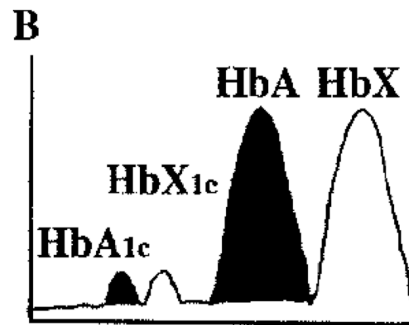


Figura 5: Se muestran dos posibles variantes de hemoglobina con área bajo el pico en color blanco. La HbA y A1c normales se muestra con áreas bajo el pico en color negro. Cuando las variantes eluyen en momento distinto al pico de A1c y de HbA, las proporciones reportadas de ambas Hb son reales.

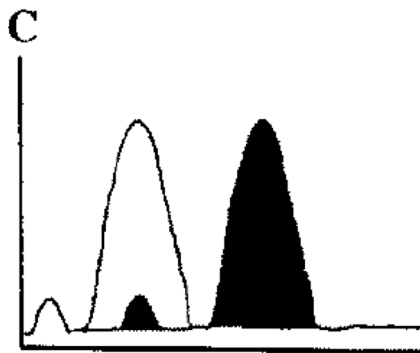


Figura 6: Se muestra una variante de HbX (Gran pico con área blanca) que eluye al mismo tiempo que la HbA1c real (pico pequeño con área negra), mientras que la variante en su fracción glucosilada HbX1c eluye en un momento distinto. Por lo tanto el reporte de A1c se obtiene sobre estimado el % de A1c. Ejemplos de éste tipo incluyen Hb Raleigh ($\beta 1\text{Val} \rightarrow \text{Ala}$), Hb Graz ($\beta 2\text{His} \rightarrow \text{Leu}$), Hb Sherwood Forest ($\beta 104\text{Arg} \rightarrow \text{Thr}$), Hb South Florida ($\beta 1\text{Val} \rightarrow \text{Met}$), entre otras.

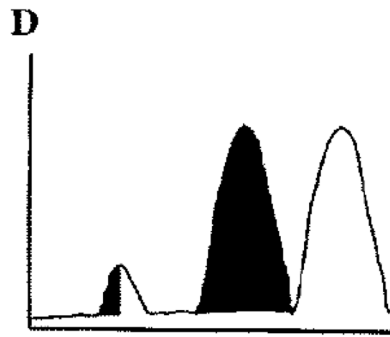


Figura 7: La variante HbX eluye en un momento distinto a A1c y A, sin embargo la fracción de la variante que se encuentra glucosilada eluye al mismo tiempo que A1c, por lo que el pico A1c es mayor, causando sobreestimación de A1c. Ejemplos de éste tipo de variante es la Hb G Philadelphia.

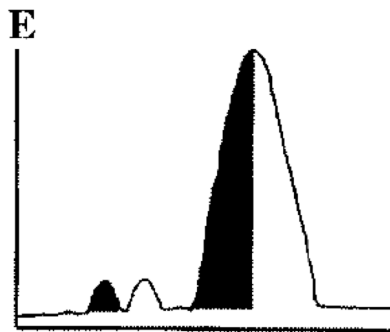


Figura 8: La variante HbX eluye al mismo tiempo que HbA, mientras que la variante glucosilada HbX1c eluye en momento distinto que la A1c. Sin embargo al ser mucho mayor el pico total de HbA, la proporción de A1c se infraestima (%). Ejemplos de éste tipo de variante son la HbD, G Philadelphia, J Baltimore, O Padova en el sistema Bio-RAD y Hb Sherwood Fores y O Padova en el sistema Hitachi L-9100.

Para dificultar aún más la confusión en la interpretación, la co-elución de la variante de HbX y su HbX1c, o su separación, frecuentemente depende del método utilizado, ya que en algunos métodos puede co-eluir y en otros métodos no, por lo que en unos puede interferir en la interpretación y en otros no.

Éstas inconsistencias surgen de diferentes mezclas de solventes, columnas, condiciones en las que se adiciona el eluyente, temperatura, presión, tasa de flujo, tiempo programado, etc. Que se usen en cada sistema.

Electroforesis

La electroforesis en agar gel se usa menos frecuentemente. Separa especies de Hb basado en diferencias de carga escaneando la densitometría del gel permitiendo cuantificación en cada muestra. Tiene patrones de interferencia similares a la cromatografía por intercambio de iones, sin embargo variaciones menores en pH, fuerza iónica o temperatura tienen algo de efecto en el patrón de migración. Sin embargo, las interferencias de las Hb variantes son más consistentes entre los diferentes sistemas disponibles. La co-migración de variantes o derivados con HbA o HbA1c interfiere con la determinación de HbA1c. La comigración de HbF o CHb con A1c produce aumentos espurios de A1c (20).

Enfoque isoeléctrico

Utiliza un gradiente en gel de pH para separar las especies de Hb basadas en la carga. Después de la fijación del gel, se cuantifica e integra por un microdensitómetro de alta resolución. Variantes como Hb Pavie ($\alpha^{135}\text{Val}\rightarrow\text{Glu}$),

Hb Hafnia ($\beta 116\text{his}\rightarrow\text{Gln}$) y Hb Fontainebleau ($\alpha 21\text{Ala}\rightarrow\text{Pro}$) comieran con A1c y dan resultados espuriamente incrementados (19 y 13).

Inmunoensayos

Utilizan inhibición mediada por anticuerpos por aglutinación con látex o ensayos inmunturbidimétricos. Los anticuerpos reconocen el aminoácido glicado N-terminal en el contexto de los primeros 4-10 aminoácidos de la cadena β de la Hb. Éstos anticuerpos no reconocen la base reversible de Schiff u otras especies de Hb, incluyendo los derivados químicamente modificados (20). La presencia de Hb Fetal (HbF), Hb Graz y Hb Raleigh ($\alpha\text{Val}\rightarrow\text{Ala}$) se encuentran entre las que reportan A1c con valor disminuido por ésta metodología, así como mutaciones en variantes de Hb con alteración en los primeros aminoácidos 4-10-N-terminal. En el caso de la Hb Raleigh el cambio favorece acetilación del NH_2 terminal previniendo la glucosilación de Hb a éste nivel. Lo mismo ocurre con mutaciones como Hb Long Island, Hb South Florida y Hb Niigata (13).

Cromatografía por afinidad a boronato

Es la metodología que tiene menos interferencia de variantes de Hb y derivados químicos. El método determina la Hb glucosilada total (gHb), HbA1c y estructuras cetoamina formadas en residuos de lisina y valina en las cadenas N-terminal de la cadena α y β . El ácido m-aminofenilborónico, en unión cruzada a agarosa, reacciona específicamente con grupos cis-diol de glucosa unidos a la Hb para formar un complejo anillo de cinco-miembros inmovilizando la columna de Hb glucosilada total (gHb). Posteriormente se adiciona sorbitol disociando el complejo

y eluye la gHb, la gHb pueden entonces ser medida por espectrofotometría o por fluorescencia si se adiciona un fluoróforo. (19) Sin embargo, si hay reportes de HbAC, HbCC y variantes como Hb Himeji ($\beta 140\text{Ala}\rightarrow\text{Asp}$) que pueden tener interferencia en la medición. (21)

Espectrometría de masa

Parece ser el método que medirá gHb sin que se vea afectado por la presencia de modificaciones genéticas o químicas a la molécula de hemoglobina. Se introduce la muestra de sangre en el dispositivo, se generan múltiples iones para cada proteína incluyendo cadenas individuales de Hb, formas glicadas o cadenas que contienen otras modificaciones químicas. Un espectrómetro de masa separa los iones basado en su masa y carga, da un indicador de gHb así como las proporciones de variantes de Hb y Hb carbamylada. En pacientes con variantes el mismo dispositivo puede dar información en relación a la naturaleza de las variantes. Sin embargo su naturaleza compleja de instalación y operación así como su costo hace poco probable que pueda generalizar su uso (22, 23).

Finalmente el método estandarizado de forma internacional para medición de A1c es la metodología por intercambio de iones (HPLC).

Niveles normales de A1c

Los niveles normales de A1c en pacientes sanos no se han estandarizado. Sin embargo si se han establecido los niveles anormales. El Comité Internacional de Expertos en diabetes (IEC) (24) y la American Diabetes Association (ADA) definen

como criterio diagnóstico de diabetes la presencia de $A1c \geq 6.5\%$ así como prediabetes con niveles de $A1c$ entre 5.7% y 6.4% . Se establece como grupo de alto riesgo para desarrollo de diabetes a aquellos individuos con $A1c$ entre 6.0 y 6.4% (25).

Éstos puntos de corte fueron evaluados en población participante en el estudio Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC), encontrándose una sensibilidad de 47% , especificidad 98% , con área bajo la curva de 0.892 . Al repetir la medición 3 años posteriores la sensibilidad mejoró a 67% , especificidad 97% y área bajo la curva de 0.936 . Éstos resultados se repitieron al estudiar la población del estudio NHANES III, encontrando consistencias entre edad, índice de masa corporal y raza, concluyendo un riesgo a 10 años de ser diagnosticado con diabetes, al aplicar el criterio de $A1c \geq 6.5\%$ y glucosa de ayuno $\geq 126\text{mg/dL}$, de 88% (26).

Adicionalmente se ha establecido por la ADA como meta de control de $A1c$ niveles $<7.0\%$ debido a la menor frecuencia de aparición de complicaciones microvasculares, sin embargo se recomienda niveles $<6.5\%$ en individuos selectos, si es posible alcanzar ésta meta sin ocasionar hipoglucemia significativa u otro efecto adverso por el tratamiento, especialmente en individuos con duración corta de la diabetes, expectativa larga de vida y sin enfermedad cardiovascular significativa conocida. Sabemos actualmente que las metas de $A1c$ deben ser individualizadas, y por todo ello es que los puntos de corte de $A1c$ se han tomado

mucha importancia para establecer el adecuado manejo glucémico en pacientes con diabetes. (27)

Se estima, dependiendo la literatura que se consulte, que el nivel normal de A1c se encuentra entre 4.6 y 5.7%. Dado que no existe un consenso, en el INCMNSZ se tiene como punto de corte para límite inferior normal 5.0% (equivalente a una glucosa de 93mg/dL).

Factores asociados a infraestimación del nivel de A1c

Se han descrito ya los factores asociados a infraestimación de A1c asociados a hemoglobinopatías y variantes químicas que pueden afectar los diferentes métodos de medición de A1c, sin embargo existen una serie de factores que por otros mecanismos afectan los niveles de A1c causando niveles falsamente bajos de A1c.

Raza

Se han realizado estudios para establecer diferencias étnicas entre razas tomando en cuenta perfiles glucémicos por automonitoreo, niveles de A1c y 1,5-anhidroglucitol. Uno de estos estudios fue realizado por Herman WH et al. en 2761 pacientes con diabetes. Ellos evaluaron éstos parámetros antes y después de ajustar por factores que afectan la glucemia como edad, género, duración de diabetes, índice de masa corporal y glucosa plasmática media. Realizaron registros de raza autoreportada basado en las categorías: Caucásicos (Europeos, Mediterráneos y del Medio Oriente), Africanos (Descendencia de raza negra),

Asiáticos del este y sureste (Chinos, Japoneses, Coreanos, Mongoles y Vietnamitas), Asiáticos del oeste (Pakistaníes y originarios de la India del sur), Hispanos (México-americanos, Mexicanos, y originarios de centro y Sudamérica) y otros. Ellos encontraron que los pacientes no-caucásicos tienen niveles de A1c mayores. Realizaron un ajuste para factores asociados a glucemia entre grupos, y seguía habiendo diferencias raciales y étnicas. Ellos sugieren diferencias en rapidez de glicación de la Hb y diferencias en la supervivencia de los eritrocitos entre razas, así como factores culturales y socioeconómicos, pudieran explicar las diferencias. También no dejan de lado factores como variantes de Hb que pudieran ser de más frecuente aparición en distintas razas, así como condiciones como anemia o enfermedad renal. Sin embargo el objetivo del estudio no era determinarlo (28).

Vida media de los eritrocitos

El proceso de glucosilación depende de la vida media del eritrocito. La variación de la vida media se había considerado insuficiente para afectar los niveles de A1c, sin embargo se encontraron discordancias de control glucémico evaluado por A1c y otras medidas de control, por ello se decidió realizar estudios para evaluar si la vida media del eritrocito influía en este parámetro. Por ello Cohen RM y cols. (29) decidieron evaluarla en 12 pacientes, 6 con diabetes y 6 no diabéticos. Excluyeron a pacientes que tuvieran algún factor de alteración de la vida media del eritrocito como insuficiencia renal, hepática, cardíaca, pérdidas sanguíneas, evidencia de hemoglobinopatías, embarazo, donación sanguínea reciente, transfusión sanguínea, distiroidismo, infección o cualquier enfermedad relacionada a síndrome

de desgaste. Marcaron con NHS-biotina 10mL de sangre de cada individuo, reinfundiéndola antes de 6 horas. Se realizaron mediciones del tiempo que permanecieron en la circulación dichos eritrocitos. Se tomaron muestras a los 10 y 20 minutos postinfusión, también 1, 2 semanas y posteriormente cada 2 semanas hasta que se detectó menos de 1/20 parte de la fracción inicial de biotina. Se encontró que la vida media de los eritrocitos marcados en pacientes con diabetes fluctuó de 39 hasta 56 días entre los individuos. Lo mismo ocurrió en los pacientes sin diabetes que la vida media fue de 38-59 días. Se encontró que en ambos grupos se encontraron individuos con glicación más rápida (38 días) hasta glicación más lenta (59 días). Por lo tanto se concluye que independientemente del estado glucémico, existen diferencias en la vida media de los eritrocitos entre individuos, pudiendo variar desde 38 hasta 59 días, así como tasas de glicación diferentes entre individuos. Por lo tanto a mismos niveles de glucosa puede haber pacientes cuya A1c sea mayor o menor, sin haber una correlación adecuada con el nivel glucémico. Por lo tanto la vida media de los eritrocitos puede ser un factor que influya en los niveles de A1c entre individuos.

Pérdidas sanguíneas

La glucosilación de la Hb es un evento postranslacional que ocurre de forma lineal en la vida del eritrocito, establecida para fines estadísticos en un promedio de 120 días (43). También dependerá el grado de glicación de la concentración sérica de glucosa. Debido a la naturaleza lineal del proceso de glicación se ha sugerido que cualquier disminución en la sobrevida del eritrocito (por pérdidas sanguíneas) se asocia a un aumento en la producción de eritrocitos nuevos (jóvenes) lo que

produciría niveles falsamente bajos de glicohemoglobina. Para evaluar ésta teoría Starkman HS y cols. (30) seleccionaron 12 pacientes no diabéticos, 6 de género masculino y 6 de género femenino (premenopáusicas). Se les realizó una flebotomía de 450mL de sangre (equivalente a una donación) y se evaluó hematocrito, cuenta de reticulocitos, glucosa plasmática y A1c cada semana durante 6 semanas. Se encontró que la A1c bajo significativamente cada semana después de la flebotomía hasta alcanzar un nadir a la semana 4. Este descenso se hizo significativo estadísticamente a partir de la semana 3 posterior a lo cual los niveles de A1c se estabilizaron. Esto concuerda con los cambios en hematocrito y A1c esperados al disminuir agudamente el número de hematíes, así como el incremento concomitante de eritrocitos de novo que se encontraran en un inicio muy pobremente glucosilados. Por lo tanto el efecto de pérdidas sanguíneas podría extrapolarse a cirugías recientes, venopunciones, donación sanguínea o pérdidas sanguíneas asociadas a menstruación.

Anemia hemolítica

Las anemias hemolíticas son un factor asociado a menor vida de los eritrocitos por su rápida destrucción y desaparición del torrente sanguíneo. Existen reportes de caso en pacientes con autoanticuerpos calientes, pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH), tratamiento con ribavirina + peginterferón en infección por virus de hepatitis C (VHC) (31), anemia hemolítica secundaria a enfermedad proliferativa, enfermedades autoinmunes (Enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico), neoplasias no linfáticas (cáncer de ovario), medicamentos (metil dopa), alteraciones morfológicas del eritrocito (esferocitosis

hereditaria y eliptocitosis), por lo que en pacientes con anemia hemolítica los niveles de A1c pueden resultar falsamente bajos. (32, 33, 34)

Hepatopatía

En la enfermedad hepática crónica la vida media del eritrocito se encuentra disminuida por varias razones, entre ellas el hiperesplenismo. Por ello se dice que los niveles de A1c son discretamente menores en relación a los niveles de glucosa plasmática (35). Así también otros autores ha reportado una pobre correlación de HbA1c con niveles de glucosa en pacientes con hepatopatía sin encontrar una clara correlación con niveles de Hb, hierro ni reticulocitos, por lo que la razón por la que frecuentemente la A1c se encuentra falsamente baja no es clara. Se sospecha que posibles episodios no detectados de sangrado, síndrome nefrótico acompañante, distiroidismo, entre otros, que pudieran afectar la medición. En general se concluye que la A1c no refleja adecuadamente el control glucémico en pacientes con hepatopatía crónica. (36)

Debe mencionarse también que hepatopatías en las que la bilirrubina total se encuentre muy elevada (>20mg/dL), la reacción química por si misma puede favorecer una alteración química en la medición de A1c, causando niveles anormales. Por lo tanto esa puede ser otra fuente de error en A1c, particularmente con el método HPLC (37).

Insuficiencia renal

Recientemente la enfermedad renal terminal con hemodiálisis fue agregada a la lista de condiciones que pueden causar resultados espurios de A1c (51), posiblemente asociados a anemia de origen renal, además de la influencia de variantes químicas de hemoglobina que pueden encontrarse resultado de los niveles elevados de urea. Se han hecho estudios para determinar la correlación de tasa de filtrado glomerular (TFG) y niveles de A1c. Estudios como el de Shima K y cols demostraron que existe una correlación significativa entre la vida media del eritrocito y la TFG, siendo significativamente menor en pacientes con TFG <60mL/min y aun menor de forma progresiva con TFG <30mL/min y <15mL/min (38).

Adicionalmente la insuficiencia renal puede resultar en niveles incrementados de A1c en relación a los niveles de urea sérica. Se ha identificado que éstas variantes químicas no afectan la medición de A1c en pacientes no diabéticos mientras las concentraciones no sean mayores a 3.5%, mientras que en pacientes diabéticos niveles menores a 2.8% suele no tener efectos clínicos en la determinación de A1c. (37)

Embarazo

Se sabe que en el embarazo pueden encontrarse niveles alterados de A1c debido a las variaciones en la hemodilución (alteraciones en el hematocrito) durante los 3 trimestres. En general se acepta que en el primer trimestre los niveles de A1c permanecen sin cambio, sin embargo pueden disminuir por hemodilución a partir

del segundo trimestre e incrementarse nuevamente a partir del 3er trimestre. Por ello no es recomendable la vigilancia o seguimiento del control glucémico con A1c durante el embarazo o debe interpretarse de acuerdo a la variabilidad esperada entre trimestres. (39, 40)

JUSTIFICACIÓN

La hemoglobina glucosilada (A1c) es una herramienta que se utiliza como determinante diagnóstico de diabetes y como marcador de control glucémico. En los pacientes con diabetes ayuda a evaluar el cuidado de la enfermedad así como a correlacionar con el desarrollo de complicaciones. Sin embargo existen ya identificados ciertos factores que afectan la medición causando reportes falsamente bajos de éste parámetro. Se desconoce la proporción de pacientes en el INCMNSZ que presentan A1c muy baja (<5.0%), así como las características demográficas y de situación de salud de éstos pacientes. Dado que dicho resultado pudiera infraestimar los niveles reales de glucosa, éstos falsos bajos valores pudiera tener una repercusión en el tratamiento que se brinda a los pacientes para el manejo de la glucosa así como en la respuesta a los tratamientos dados para manejo de otras patologías.

Se requiere conocer las características de la población del INCMNSZ con A1c muy baja, para determinar los factores que infraestiman el nivel de A1c y detectar así a los grupos vulnerables en quienes se debe seleccionar otro método diagnóstico o de seguimiento en diabetes.

En el INCMNSZ realizan anualmente 23,212 mediciones de A1c. Contamos con los antecedentes y características clínicas de los pacientes registrados en los expedientes clínicos. Contamos con un dispositivo BIO-RAD Variant II Turbo HPLC que permite identificar algunas variantes de hemoglobina. Por ello es factible realizar el análisis de factores asociados a variabilidad de la A1c muy baja.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- 1.¿Qué proporción de pacientes en el INCMNSZ presentan A1c muy baja?
- 2.¿Qué características clínicas y factores asociados a infraestimación de A1c tienen los pacientes con A1c muy baja?
- 3.¿Cuál es la proporción de pacientes con A1c muy baja con diabetes y cuáles son sus características clínicas?

HIPÓTESIS

Los pacientes con niveles de hemoglobina glucosilada muy baja muestran una condición asociada que falsamente muestra una exposición menor de la hemoglobina a los niveles de glucosa sérica.

OBJETIVOS

1. Determinar la frecuencia de presentación de A1c muy baja (<5.0%) en pacientes con y sin diabetes del INCMNSZ.
2. Establecer las características de los pacientes con A1c muy baja (<5.0%)

MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo, transversal y retrolectivo de las características de los pacientes con A1c muy baja (<5.0%)

DISEÑO

Estudio descriptivo, transversal y retrolectivo de las características de los pacientes con A1c muy baja, que acuden al INCMNSZ, y que se les haya detectado en al menos 1 medición de A1c <5.0% del 1 de marzo 2011 al 1 de abril del 2012.

UNIVERSO

Todos los pacientes con expediente en el INCMNSZ que tuvieron al menos 1 medición de A1c <5.0%.

LUGAR

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

CONDICIONES ÉTICAS

Debido a las características del estudio no se requirió consentimiento informado de los pacientes. Sin embargo todos los datos se han consignado de forma confidencial únicamente en base a los números de expediente.

MUESTRA

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con registro en el INCMNSZ
- Con al menos una medición de BH, QS, PFH, y registro de medicamentos utilizados en el año previo a la medición de A1c.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes cuyo expediente no cuente con historia clínica.
- Ausencia completa de estudios bioquímicos adicionales a la medición de niveles de A1c.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes cuyo expediente no se encontró disponible para revisión.
- Pacientes con dos mediciones de hemoglobina glucosilada baja en el periodo de estudio, únicamente se incluyó el evento con Hb más baja.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Todos los pacientes con al menos una medición de A1c <5.0% y expediente clínico del INCMNSZ registrados del 1 de marzo 2011 al 1 de abril 2012.

DESENLACES CLÍNICOS

- Características epidemiológicas al momento de la medición de A1c.

- Presencia o ausencia del diagnóstico de diabetes al momento de la evaluación.

RECOLECCIÓN DE DATOS

Se documentaron todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión por fecha de medición de niveles de A1c y número de expediente.

Se registraron características de ingreso de cada paciente. Características epidemiológicas, clínicas y bioquímicas al momento de la medición de A1c, así como parámetros bioquímicos en los últimos 3 y 12 meses previos a la evaluación.

Se registró el antecedente de sangrado en los últimos 3 meses previos a la evaluación así como datos sugestivos de hemólisis.

Se registró el antecedente de embarazo, distiroidismo, hepatopatía, anemia, insuficiencia renal, presencia o no de hemoglobinopatía conocida así como presencia o no de cardiopatía conocida al momento de la medición de A1c.

Los datos operacionales de captura registrados pueden verse descritas en las definiciones operacionales de captura disponibles en el Anexo 1.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

- Edad (Variable cuantitativa discreta): Edad al momento del medición de A1c.

- Género (variable nominal): Femenino o masculino.
- Peso: Reportado en el expediente (variable cuantitativa continua) en Kg.
- Talla: Reportada en el expediente (variable cuantitativa continua): Reportada en metros.
- Índice de masa corporal IMC (variable cuantitativa continua): Calculada a partir de la fórmula (peso en Kg./talla en metros al cuadrado).
- Prevalencia de DM2 (variable nominal): Positivo o negativo.
- Presencia de infección aguda o crónica (variable nominal): Positivo o negativo.
- Historia de uso de aspirina en los 3 y 6 meses previo a la medición de A1c (variable nominal): Positivo o negativo.
- Historia de uso de vitamina C en los 3 meses previo a la medición de A1c (variable nominal): Positivo o negativo.

Estudios de laboratorio:

- Hemoglobina al momento de A1c y 3 meses previo (HTO) (Variable cuantitativa continua): Valor hematocrito al ingreso (%).
- Hematocrito al momento de A1c y 3 meses previo (HTO) (Variable cuantitativa continua): Valor hematocrito al ingreso (%).
- Nivel de A1c (Variable cuantitativa continua): Reportada por el laboratorio en %.
- Glucosa al momento de A1c y 3 meses previo (Variable cuantitativa discreta): Valor glucosa al ingreso (mg/dL).

- Glucosa pico en cualquier momento antes de la medición de A1c (Variable cuantitativa discreta): Valor de glucosa (mg/dL)
- Perfil de lípidos en los 3 meses previos a la medición de A1c: Triglicéridos (TG), Colesterol total, Colesterol HDL, Colesterol LDL y Colesterol no HDL (Variable cuantitativa discreta): Valor de cada parámetro en (mg/dL).
- Perfil hepático en los 3 meses previos a la medición de A1c: Bilirrubina total (Variable cuantitativa continua): Valor de bilirrubina total (mg/dL); Alanino amino transferasa (ALT) (Variable cuantitativa discreta): Valor de ALT (U/L); Aspartato amino transferasa (AST) (Variable cuantitativa discreta): Valor de AST al ingreso (U/L).
- Hormona estimulante de tiroides (TSH) (Variable cuantitativa discreta): Al momento de medición de A1c y en el último año reportada en (mg/dL).
- Albúmina en los 3 meses previos a la medición de A1c: Albúmina total (Variable cuantitativa continua): Valor de albúmina total (mg/dL).
- Creatinina (Cr) (Variable cuantitativa continua): Valor de creatinina al momento de la medición de A1c y en los últimos 3-6 meses previos a la medición de A1c (mg/dL).
- Nitrógeno ureico reportado como BUN (Variable cuantitativa continua): Valor de BUN al momento de la medición de A1c y en los últimos 6 meses previos a la medición.
- Nivel de hemoglobina carbamylada (CHb) (Variable cuantitativa continua): Valor de CHb al momento de A1c reportada en %.

- Nivel de hemoglobina fetal (HbF) (Variable cuantitativa continua): Valor de HbF al momento de A1c reportada en %.
- Nivel de hemoglobina desconocida (Variable cuantitativa continua): Valor de Hb Unknown al momento de A1c reportada en %.
- Nivel de hemoglobina S (Variable cuantitativa continua): Valor de Hb S al momento de A1c reportada en %.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para realizar el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 19.0.

Para describir las variables continuas se utilizaron medias y desviación estándar.

Para las variables categóricas proporciones. Para describir diferencias entre las variables categóricas se utilizó Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. Se consideró un valor de $P < 0.05$ como significativo.

RESULTADOS

Distribución de casos

En la figura 9 se muestra el algoritmo de selección de pacientes. Se identificaron 23,212 mediciones de A1c del 1º de marzo del 2011 al 1 de abril del 2012. De ellos, 220 (0.94%) pacientes tuvieron A1c <5.0% registrada en el dispositivo BIO-RAD Variant II Turbo del INCMNSZ. Se eliminaron 13 pacientes: 5 de ellos tuvieron medición de A1c <5.0% en mas de 1 evento en el periodo de estudio y 8 pacientes cuyo expediente no se estuvo disponible al momento de revisión. Finalmente, para el análisis estadístico se incluyeron 207 pacientes. De éstos, se encontraron presentes variantes de Hb, genéticas y químicas en 122 pacientes (58.9%), de los cuales 66 pacientes presentaron HbF (31.9%), HbS en 3 pacientes (1.4%) y CHb en 54 pacientes (29%).

FIGURA 9. DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS DE A1c MUY BAJA

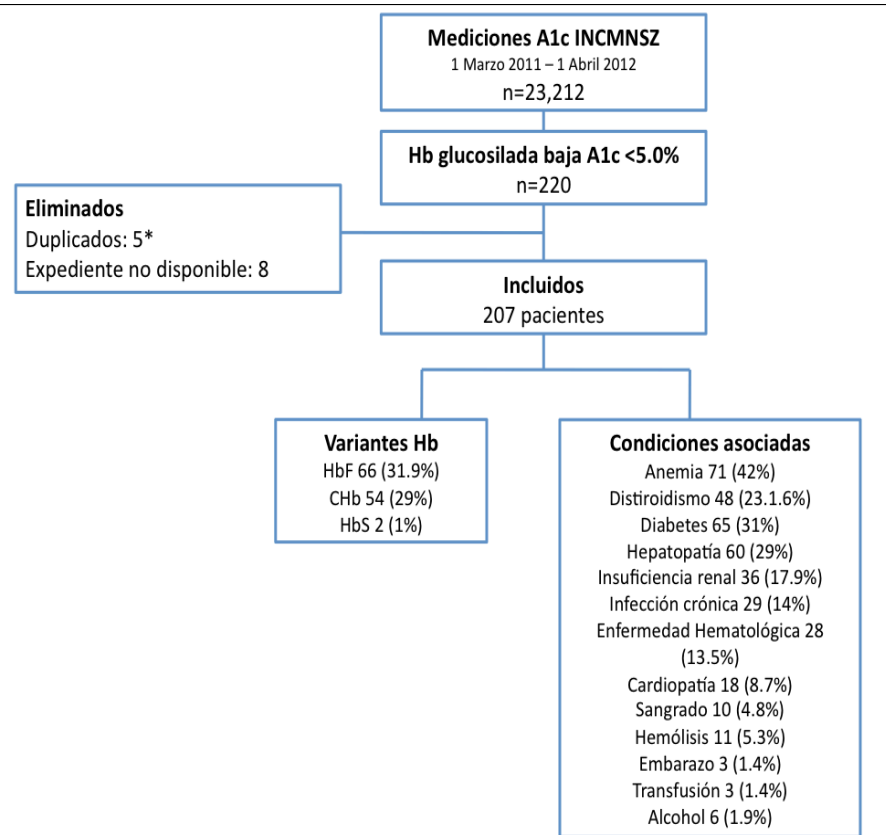


Figura 9. Distribución de los casos de A1c muy baja (<5.0%) y las condiciones asociadas a ella. *Pacientes en quienes se registró únicamente el primer evento registrado de A1c muy baja en el periodo de revisión para evitar registros duplicados.

Características Basales

En la tabla 2 se muestran las características basales de los participantes. El 62.2% eran mujeres (n=135) y la edad media de 49 ± 16 años. En la tabla 3 se muestran las características de biometría, química sanguínea, perfil de lípidos y pruebas de función hepática de los pacientes. De estos resultados, destacan los niveles de triglicéridos en 137 ± 80.3 mg/dL y colesterol no-HDL en 83 ± 62.4 mg/dL. En pruebas de función hepática la bilirrubina total se reportó en 0.8mg/dL con un mínimo de 0.1 y máximo de 19.8mg/dL.

TABLA 2 CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS BASALES

Variable	(Media \pm SD)
Género femenino (%)	135 (65.2%)
Edad (años)	49 ± 16
Peso (Kg.)	65.1 ± 17.5
Talla (mts.)	1.60 ± 0.1
IMC (Kg./m ²)	27.3 ± 6.0

Tabla 2: Características antropométricas basales de los pacientes con A1c <5%

TABLA 3: CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS BASALES

	(Media ± SD)
A1c (%)	4.6 ± 0.3
Glucosa (mg/dL)	92 ± 17
Creatinina (mg/dL)	0.81 (0.4-13.9)
BUN (mg/dL)	15.8 (5.6-155.8)
Hemoglobina (g/L)	13.1 ± 2.5
Hematocrito (%)	38.3 ± 7.2
Triglicéridos (mg/dL)	137 ± 80.3
Colesterol total (mg/dL)	163 ± 43.5
HDL (mg/dL)	46.1 ± 17.8
LDL (mg/dL)	90.17 ± 32.2
NO HDL (mg/dL)	83 ± 62.4
Bilirrubina total (mg/dL)	0.8 (0.1-19.8)
AST (U/L)	24 (7-238)
ALT (U/L)	24 (3-189)
Albúmina (g/dL)	4.2 ± 1.4

Tabla 3: Características bioquímicas de los pacientes con A1c <5%.

Condiciones asociadas a A1c muy baja.

La tabla 4 muestra las condiciones asociadas a niveles bajos de A1c. Se definió anemia como niveles de Hb en mujeres <12.09 g/L y en hombres <13.5g/L o por criterio de hematocrito (Hto) en mujeres <36% y en hombres <41%. Diabetes Mellitus se definió al diagnóstico como glucosa de ayuno >126mg/dL en al menos 2 ocasiones o glucosa a las 2 horas después de una carga de glucosa de 75g >200mg/dL o signos y síntomas definitorios de diabetes (poliuria, polidipsia, polifagia) con glucosa al azar >200mg/dL. Insuficiencia renal conocida se estableció por diagnóstico descrito en el expediente, sin embargo se realizó calculo de tasa de filtrado glomerular (TFG) mediante fórmula de Cockcroft-Gault y se clasificó por estadio de acuerdo a la clasificación KDOQI (Ver anexo 1). Hepatopatía se definió como presencia de patología de origen hepático aquella referida y confirmada en el expediente por alteración química (ALT, AST, Bilirrubina total, directa o indirecta), del perfil viral de hepatitis, perfil inmunológico hepático, imagen hepática por ultrasonido y/o confirmación por biopsia hepática.

TABLA 4: CONDICIONES ASOCIADAS A A1C MUY BAJA

	N (%)
PATOLOGÍA	
Anemia	71 (42)
Diabetes	65 (31.4)
Hepatopatía	60 (29)
Insuficiencia Renal	36 (17.9)
Infección crónica	28 (13.5)
Cardiopatía	18 (8.7)
Hemoglobinopatía (HbS)	3 (1.4)
Enfermedad hematológica	28 (13.5)
Hemólisis	11 (5.3)
OTRAS CONDICIONES	
Historia de sangrado 3 meses	10 (4.8)
Consumo de alcohol	6 (1.9)
Historia de transfusión 3 meses	3 (1.4)
Embarazo	3 (1.4)

Tabla 4: Condiciones asociadas a A1c muy baja.

ESTADO GLUCÉMICO

En relación al número de pacientes con diagnóstico de diabetes o prediabetes (glucosa alterada en ayuno o intolerancia a los carbohidratos), se encontró que de los 207 pacientes con A1c muy baja, 65 (31.4%) tenían el diagnóstico de diabetes y 21 (10.1%) estaban catalogados como prediabetes. Se definió prediabetes como glucosa anormal en ayuno (glucosa de ayuno >100mg/dL en ocasiones repetidas) o por intolerancia a los carbohidratos (glucosa 2 hrs. post carga con 75g de glucosa >140mg/dL pero menor a 200mg/dL). De los pacientes con diabetes, el nivel promedio de A1c fue $4.6 \pm 0.3\%$. El nivel medio de glucosa de ayuno en la misma muestra fue 98.6 ± 20.7 mg/dL, y el nivel medio de glucosa de ayuno registrado en al menos una muestra de ayuno de los 3 meses previo a la muestra A1c fue de $98.2 \pm 20.4\%$. (Tabla 5)

TABLA 5: NIVELES DE GLUCOSA Y A1C EN PACIENTES CON A1C MUY BAJA Y DIABETES

Diabetes	N=65
A1c (%)	4.6±0.3
Glucosa A1c (mg/dL)	98.6±20.7
Glucosa 3 meses (mg/dL)	98.2±20.4

Tabla 5: Se muestra la media de niveles de glucosa, glucosa de ayuno al momento de la medición de A1c muy baja (Glucosa A1c) y el nivel de glucosa de ayuno registrado en al menos una muestra en los últimos 3 meses previo a la medición de A1c muy baja (Glucosa 3 meses).

Condiciones acompañantes en pacientes con diabetes

Se realizó un análisis en el subgrupo de pacientes con diabetes, la presencia de anemia ($p=0.33$), nefropatía ($p=0.006$), cardiopatía ($p=0.21$) y antecedente de transfusión sanguínea ($p=$) se asociaron con la presencia de HbA1c baja. Cabe mencionar que la presencia de hemoglobinopatía, enfermedad hematológica y hemólisis no tuvieron significancia estadística ($p>0.05$).

Variantes de hemoglobina en el grupo con diabetes

En éste grupo se analizaron también las variantes de hemoglobina genéticas y químicas. Se encontraron niveles de hemoglobina fetal (HbF) mayores a 0.5% en 20 pacientes (30.8%). Sólo 1 paciente (1.5%) con diabetes presentó HbS detectada por el dispositivo HPLC.

En relación a variantes químicas de A1c, se encontró hemoglobina carbamylada (CHb) en 20 (31.2%) pacientes, sin embargo niveles mayores a 2.8% (los cuales se han asociado a alteración en la medición de A1c por metodología HPLC) únicamente se encontraron en 2 (3.1%) pacientes. Sólo 1 paciente presentó bilirrubina >20 mg/dl, lo cual interfiere con la medición de A1c en el dispositivo HPLC.

A1c muy baja e insuficiencia renal

También se hizo análisis del subgrupo de pacientes con insuficiencia renal. Con los datos disponibles se realizó cálculo de tasa de filtrado glomerular (TFG) mediante fórmula de Cockcroft-Gault, y con el resultado se calculó el estadio de función renal de acuerdo a la clasificación establecida por la National Kidney Foundation y el Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) definido como estadio 1 la TFG >90 mL/min, estadio 2 TFG de 60 a 89 mL/min, estadio 3 la TFG entre 30 y 59 mL/min, estadio 4 la TFG entre 15 y 29 mL/min y estadio 5 <17 mL/min.

Se contó con datos disponibles para calcular el estado de función renal en 177 pacientes. Según la clasificación de KDOQI, 103 (58.2%) pacientes se encontraron en estadio 1, estadio 2 en 29 (16.4%), estadio 3 en 11 (6.2%), estadio 4 en 8 (4.5%), estadio 5 en 26 (14.7%). 8 pacientes se encontraban recibiendo terapia de sustitución renal.

El valor de CHb que se asocia con interferencia en la medición de A1c es >2.8%. La media de CHb encontrada en nuestro estudio fue de $1.72 \pm 0.69\%$, con solo 3 (5.45%) casos de CHb >2.8%

Se realizó un subanálisis para determinar la frecuencia de aparición de CHb por nivel de KDOQI 3, 4 y 5. Encontramos que es más frecuente encontrar CHb a mayor estadio KDOQI. Es decir para KDOQI 3 (n=10) la CHb está presente en 5 (50%) respecto a 5 que no la presentan, por lo que la diferencia no es

estadísticamente significativa en éste grupo. En KDOQI 4 (n=8) los pacientes que presentan CHb son 7 (87.5%) respecto a 1 (12.5%) que no la presenta (0.001) y en KDOQI 5 (n=26) los pacientes que presentan CHb son 16 (61.5%) respecto a los que no lo presentan 10 (38.5%) (P=0.001).

Sin embargo, dado el pequeño número de casos de CHb>2.8% no se puede realizar el mismo análisis con niveles que alteran el reporte de A1c por metodología HPLC. (Tabla 6)

TABLA 6 Clasificación de pacientes con insuficiencia renal y A1c muy baja, según KDOQI y niveles de CHb

	Insuficiencia renal KDOQI 3 a 5 (n=44)	KDOQI 3 (n=10)	KDOQI 4 (n=8)	KDOQI 5 (n=26)
CHb	28 (63.6%)	5 (50%)	7 (87.5%)	16 (61.5%)
CHb >2.8	3 (6.8%)	0 (0%)	1 (12.5%)	2 (7.7%)

A1c muy baja y Hepatopatía

Se evaluó por separado al grupo de pacientes que tenían hepatopatía, detectando a 60 (29%) individuos. Se encontró hepatopatía crónica en 58 (28%) pacientes

mientras que se trató de hepatopatías agudas en 2 (1%). Dentro de éstas, las causas más comunes fueron: hepatopatía por virus C en 17 (8.2%), hepatitis autoinmune en 6 (2.9%), cirrosis biliar primaria en 5 (2.4%), esteatohepatitis no alcohólica 5 (2.4%), criptogénica 5 (2.4%), postransplante hepático 5 (2.4%), consumo de alcohol 3 (1.4%), secundaria 3 (1.4%), colestasis por causa genética 3 (1.4%) y otros 8 (3.7%). En otras causas se incluyeron hepatopatía por virus B, abscesos hepáticos, colangitis de repetición, sobreposición de cirrosis biliar primaria y hepatitis autoinmune, colestasis por tumor, hemocromatosis, atresia de vía biliar y degeneración cavernosa de la porta que correspondieron a 8 casos (3.7%).

En este subgrupo se encontró presente HbF <0.5% en 20 (40%) pacientes. Sin embargo, niveles >5% que afectaran el reporte de HbF fue solo 1 individuo (1.7%). En relación a pacientes con niveles de bilirrubina elevados, ninguno alcanzó niveles >20mg/dL que es el punto de corte que interfiere con la medición de A1c.

A1c muy baja y anemia

Se registró el número de pacientes con A1c muy baja que presentaban anemia al momento de la medición de A1c, ya sea por criterios de Hb (mujeres <12.09 g/L ó en hombres <13.5 g/L) o por criterios de hematocrito (Hto) (mujeres <36% u hombres <41%). 71 (42%) pacientes cumplieron criterios para anemia, siendo mujeres 41 (57.7%) pacientes y 30 (42.3%) hombres. (Tabla 7)

TABLA 7. PACIENTES CON A1C MUY BAJA Y ANEMIA

	Pacientes con anemia n=71 (34.3%)
Anemia	
Hemoglobina (g/L)	11.4 ± 1.49
Hematocrito (%)	33.8 ± 4.68
Género pacientes con anemia	
Mujeres	41 (57.7%)
Hombres	30 (42.3%)

De éstos pacientes llama la atención como probables causas asociadas a anemia el antecedente de hepatopatía en 26 (36.6%), nefropatía en 24 (33.8%), infección crónica en 21 (29.6%), enfermedad hematológica 14 (19.7%) hemólisis en 6 (8.5%) y antecedente de sangrado en los últimos 3 meses (2.8%).

De los pacientes con nefropatía que se encontraban en KDOQI >3, 23 (32.4%). Al subdividir por subgrupos KDOQI con anemia se obtuvo que KDOQI3 (n=10) fueron 3 (30%) pacientes con anemia, KDOQI 4 (n=8) fueron 6 (75%) y KDOQI 5 (n=26) fueron 14 (53.8%) pacientes. Se encontró asociación estadísticamente significativa de anemia con nivel de KDOQI 4 y 5 ($p < 0.05$). (Tabla 8).

Lidia Moreno 17/8/13 22:17

Eliminado: -

TABLA 8. PACIENTES CON A1c MUY BAJA QUE PRESENTAN ANEMIA E INSUFICIENCIA**RENAL DETERMINADA POR ESTADIO KDOQI**

KDOQI	Con anemia	Sin anemia	P
3 (n=10)	3 (30%)	7 (70%)	0.532
4 (n=8)	6 (75%)	2 (25%)	0.021
5 (n=26)	14 (53.8%)	12 (46.2%)	0.023

En relación a otras condiciones asociadas a anemia y A1c muy baja encontramos anemia en 26 (43.3%) de los pacientes con hepatopatía (n=60), en 20 (71.4%) de los pacientes con infección crónica (n=28), en 2 (20%) de los pacientes con historia de sangrado en los últimos 3 meses (n=10), en 6 (54%) de los pacientes con hemólisis (n=11), en 29 (44.6%) de los pacientes con diabetes (n= 65), y en 8 (44%) de los pacientes con cardiopatía conocida, siendo la presencia de anemia y A1c asociada significativamente a una condición en el caso de infección crónica y diabetes.

A1c muy baja e infección

En relación a la frecuencia de infecciones en pacientes con A1c muy baja encontramos 31 (14.9%) de los pacientes. Infección crónica en 28 (13.5%)

pacientes e infección aguda en 2 (1%) pacientes. Las más frecuentes fueron infección por virus de hepatitis C en 17 (8.2%) y VIH en 5 (2.4%). Se catalogaron en otras infecciones tuberculosis (1 caso), virus hepatitis B (2 casos), *Mycobacterium leprae* (1 caso), *S. epidermidis* (1 caso), sobrepoblación bacteriana intestinal (1 caso), infección por gram positivo no especificado (1 caso), *C. burnetii* (1 caso).

DISCUSIÓN

La frecuencia de A1c muy baja detectada en el INCMNSZ corresponde a menos del 1% de la población a la que se le realiza medición de A1c. Éste resultado concuerda con lo previamente reportado por Camargo y cols. quienes encontraron una frecuencia de 0.4% en pacientes con diabetes (41). Dado que desconocíamos si estos reportes eran resultado de un error de metodología o una alteración en los pacientes que explicara la aparición A1c muy baja, nuestro objetivo fue determinar las características de los individuos que están registrando estos valores. Estos resultados ayudarán para hacer cambios en la técnica de medición, los reportes o el método de seguimiento glucémico de los pacientes. La A1c generalmente correlaciona con el promedio de glucosa esperado. Con A1c de 4.6% corresponde un nivel glucémico $<82\text{mg/dL}$; el valor más bajo detectado fue A1c de 2.6% que corresponde con niveles de glucosa $<26\text{mg/dL}$ constantes, siendo una cifra no compatible en el contexto de los pacientes evaluados, por lo que existe discordancia en los niveles de glucosa sérica y la A1c.

Nuestro estudio es el segundo en realizar una evaluación de condiciones asociadas a A1c por debajo del límite de referencia, ya que fue reportado primero por Schnedl WJ y cols (42). Encontramos mayor número de casos con A1c muy baja, respecto a lo reportado por éste grupo (9 casos en 20,000 mediciones de A1c), teniendo nosotros una prevalencia en 1 año de 207 (1%) individuos con reportes de A1c por debajo del límite de referencia.

Camargo y colaboradores en 2004 reportaron las condiciones asociadas a A1c muy baja por metodología HPLC en 130 pacientes con diabetes. Ellos encontraron niveles tan bajos de A1c como 2.9% (equivalentes a 35mg/dL de glucosa) en pacientes con una variante de Hb presente, y A1c tan baja como 3.4% (49mg/dL de glucosa) en pacientes en quienes había ausencia de una variante genética de Hb. Otras series han también demostrado influencia de las variantes de Hb en la A1c (43,44,45,46). En nuestro estudio no pudimos descartar presencia de hemoglobinopatías distintas de C y S debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, sin embargo nuestro dispositivo HPLC tiene la capacidad de detectar HbS y HbC (las mas frecuentemente reportadas), encontrando únicamente 3 pacientes con HbS presente.

Hasta el 42% de los pacientes con A1c muy baja tienen frecuentemente anemia. Previamente ha sido reportado por Starkman y cols (47) que las pérdidas sanguíneas incluso por flebotomía o cirugía alteran la medición de A1c. Otras series de pacientes con anemia por hemólisis como la publicada por Lum G (48) y Diop y cols (32) identifican que una vida media del eritrocito disminuida así como la presencia de una mayor proporción de eritrocitos jóvenes debido a la compensación por pérdidas de hematíes, en pacientes con anemia, puede condicionar niveles de A1c bajos que no correlacionan con los niveles de glucosa.

La hepatopatía se encontró en una proporción alta (29%). Esto ha sido reportado previamente en estudios por Trenti y cols (49) quienes encontraron una baja correlación de HbA1c con los niveles de glucosa en pacientes con hepatopatía, y la explicación para éste fenómeno no ha sido claramente descrita, ya que en sus

series no correlacionaba los niveles de Hb, hierro ni reticulocitos con la A1c. Sin embargo ellos hacen referencia a que posiblemente episodios no detectados de sangrado o hemólisis debida a hiperesplenismo, síndrome nefrótico o distiroidismo pudieran afectar la medición de A1c. En sus series concluyen que la A1c no refleja adecuadamente el control glucémico en paciente con hepatopatía crónica (36). En nuestra población tampoco encontramos correlación significativa con anemia y hepatopatía, sin embargo no pudimos correlacionar escalas de gravedad de la hepatopatía como MELD o CHILD. Tampoco pudimos correlacionar con antecedente de sangrado, presencia de hiperesplenismo o hipertensión porta, ya que no está consignada claramente ésta información en los expedientes, por lo que no podemos asegurar que no exista ésta relación.

En relación a insuficiencia renal conocida, éste parámetro fue otra condición frecuentemente asociada a A1c muy baja (17.9%). Se realizó un subanálisis de A1c muy baja en todos los pacientes en relación a su estadio KDOQI. Con ello encontramos que a mayor estadio KDOQI es más frecuente la presencia de A1c muy baja, siendo estadísticamente significativa la mayor frecuencia en pacientes con KDOQI 4 y 5. Esto había sido previamente reportado por Shima K y cols. (38), quienes encontraron al analizar una población de 86 pacientes con diagnóstico de diabetes y disfunción renal; encontraron que la TFG menor correlacionaba significativamente con el nivel mas bajo de A1c, siendo estadísticamente significativo en estadio KDOQI 3, 4 y 5. Ellos también encontraron que los niveles bajos de A1c correlacionaban con una menor vida de los eritrocitos al comparar su población de pacientes con un grupo de pacientes con diabetes sin disfunción

renal. En nuestro estudio se halló también que los pacientes con insuficiencia renal en estadios 3, 4 y 5 presentan progresivamente mayor frecuencia de anemia, siendo estadísticamente significativo en el grupo con KDOQI 4 y 5. Así mismo hicimos un subanálisis de los pacientes que presentaron reporte de CHb por la metodología HPLC. Se encontró que CHb es más frecuente a mayor estadio KDOQI de falla renal, sin embargo encontramos solo 3 casos (1 en KDOQI 4 y 2 en KDOQI 5) de CHb >2.8.

Respecto a la presencia de infecciones crónicas se han descrito alteraciones en niveles de A1c asociadas a VIH y VHC. Diop y cols (32) describió la posibilidad de hemólisis como causa de A1c muy baja en pacientes con VIH, sin embargo aún se desconoce si ocurre como resultado al uso de antiretrovirales o por otra causa. La coadministración de ribavirina e interferón pueden ser causa de hemólisis y A1c muy baja. En nuestro análisis de A1c muy baja hemos encontrado una proporción de la población con VIH (2.4%) y VHC (8.2)%, pero no podemos aseverar una correlación con hemólisis como causa dado que no contamos con los datos respecto al uso de ribavirina y peginterferon en éstos pacientes, ni con un registro fiable del uso de antiretrovirales. Si se encontró una mayor frecuencia de anemia tanto en el grupo de VIH como en el de VHC, alcanzando únicamente significancia estadística en el grupo de VHC, por lo que será útil realizar estudios prospectivos enfocados a éstas poblaciones para determinar la necesidad de utilizar otros marcadores de tamizaje y control glucémico en éstas poblaciones.

Finalmente se realizó un análisis de los pacientes con diagnóstico de diabetes, para determinar los factores asociados a A1c muy baja que pueden afectar el

seguimiento del control glucémico. Nosotros no encontramos una asociación importante con hemoglobinopatías como lo reportado por Camargo y cols, sin embargo pudiera ser debido a que no realizamos un estudio en el que pudiéramos analizar ésta posibilidad con electroforesis de Hb, sin embargo si se detectaron otros factores asociados a A1c muy baja. Los factores más frecuentemente asociados y que alcanzaron significancia estadística fueron nefropatía, anemia y antecedente de transfusión. Existe una asociación entre el presentar anemia e insuficiencia renal, por lo que pudiera tratarse de una relación causa efecto, sin embargo éste afirmación no puede realizarse con el presente estudio. Sin embargo los autores recomendamos atender con reserva los niveles de A1c reportados o buscar otro método de seguimiento en pacientes con diabetes y A1c muy baja cuando se encuentren en estadio 4 o 5 de insuficiencia renal por KDOQI.

En cuanto a la asociación de hemoglobinopatías detectables por método HPLC o variantes químicas de Hb en pacientes con diabetes, no se encontró asociación estadísticamente significativa con la presencia de HbF>5%, HbS, CHb >2.8% ni bilirrubina >20mg/dL, por lo que estas causas no explican la presencia de A1c muy baja en los pacientes.

Otras condiciones que pudieran afectar la medición de A1c a la baja fueron halladas en una proporción mínima en nuestra población, tal es el caso de cardiopatía (5%), embarazo (1.4%) y consumo de alcohol (1.9%), sin embargo no hay datos suficientes para explicar de forma clara la correlación de A1c muy baja con éstas patologías.

Una debilidad de nuestro estudio es que no están registrados episodios de hipoglucemia en pacientes con o sin diabetes, por lo que no podemos identificar a individuos cuyos valores de A1c muy baja estén verdaderamente asociados a hipoglucemia. Por lo tanto se requiere de que estudios prospectivos en pacientes con A1c muy baja con y sin diabetes, en quienes se registra la presencia de factores asociados a A1c muy baja, se evalúe mediante pruebas bioquímicas la presencia de hemoglobinopatías y la historia sugestiva de hipoglucemia para determinar la causa de A1c muy baja ya que esta información pudiera ser de utilidad, no solo para realizar tamizaje correcto si se utiliza la A1c como prueba diagnóstica de diabetes (aunque los autores particularmente recomiendan utilizar métodos como la curva oral de tolerancia a la glucosa de 2 hrs. como método de tamizaje), y para la toma de decisiones tanto de seguimiento como para el tratamiento de pacientes con diabetes.

CONCLUSIONES

Las patologías más frecuentemente asociadas a A1c muy baja en la población del INCMNSZ son nefropatía, anemia y hepatopatía. Particularmente en el grupo con diabetes y A1c muy baja, están relacionados la presencia de anemia, nefropatía y antecedente de transfusión. Por lo que en estos grupos será recomendable realizar tamizaje y seguimiento de prediabetes y diabetes mediante otros métodos diagnósticos. Pudiera ser de utilidad en pacientes con A1c muy baja la búsqueda intencionada de factores asociados a A1c muy baja así como hemoglobinopatías para determinar la necesidad de seguimiento de los niveles de glucosa con otra metodología (monitoreo de glucemia capilar o fructosamina).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Perutz MF. Molecular anatomy, physiology, and pathology of hemoglobina. In: The Molecular Basis of Blood Disorders, Stamatoyannopoulos G, Nienhois AW, et al. (Eds), WB Saunders, 1987. P. 127
- (2) Nanji A, Pudek M. Glycosylated Hemoglobins: A Review. *Can Fam Physician* 1983;29:564-568.
- (3) Rahbar S. An abnormal hemoglobina in red cells of diabetics. *Clin Chim Acta*. 1968;22:296-298
- (4) Bunn HF, Haney DN, Gabbay KH, et al. Further investigation of the nature and linkage of the carbohydrate in hemoglobin A1c. *Biochem Biophys Res Commun* 1975;67:103-109
- (5) Hinzmann R, Schlaeger C, Tran CT. What Do We Need beyond Hemoglobin A1c to Get the Complete Picture of Glycemia in People with Diabetes?. *Int J Med Sci* 2012; 9(8):665-681.
- (6) Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, et al. Correlation between glucose regulation and hemoglobina A1c in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1976;295:417-420
- (7) Khan MI, Winstock RS. Carbohidrates. In: Henry's clinical diagnosis and Management by laboratory methods. McPherson. Saunders, 2011. P.213
- (8) NGSP network. Harmonizing Hemoglobin A1c Testing. 1/08/2013
<http://www.ngsp.org/critsumm.asp>
- (9) Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Translating the A1c assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008;31:1473-1478.

- (10) Frank EL, Moulton L, Little RR, et al. Effects of hemoglobina C and S traits on seven glycohemoglobin methods. *Clin Chem* 2000;46:864-867.
- (11) Schnedl WJ, Trinker M, Lipp RW. HbA1c determinations in patients with hemoglobinopathies. *Diabetes Care* 1999;22:368-369.
- (12) Reid H, Famodu AA, Photiades DP, et al. Glycosylated hemoglobina HbA1c and HbS1c in non-diabetic Nigerians. *Trop Geogr Med* 1992;44:131-134.
- (13) Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effect of hemoglobina variants and chemically odified derivatives on assays for Glycohemoglobin. *Clinical Chemistry* 2001;47(2):153-163.
- (14) Weykamp CW, Penders TJ, Siebelder CW, et al. Interference of carbamylated and acetylated hemoglobins in assays of glycohemoglobin by HPLC, electrophoresis, affinity chromatography, and enzyme immunoassay. *Clin Chem* 1003;39:138-142.
- (15) Panzer S, Kronik G, Lechner K, et al. Glycosylated hemoglobins (GHb): an index of red cell survival. *Blood* 1982;59:1348-1350.
- (16) Tarim O, Kucukerdogan A, Gunay U, et al. Effects of iron deficiency anemia on hemoglobina A1c in type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Int* 1999;41:357-362.
- (17) Gram-Hansen P, Eriksen J, Mourits-Andersen T, et al. Glycosylated haemoglobin (HbA1c) in iron- and vitamina B12 deficiency. *J Intern Med* 1990;227:133-136.
- (18) Weinblatt ME, Kochen JA, Scimeca PG. Chronically transfused patients with increased hemoglobina A1c secondary to donor blood. *Ann Clin Lab Sci* 1986;16:34-37.

- (19) Phylipov G, Charles P, Beng C, Philips P. Alternate site testing for HbA1c using the Primus CLC 330 GHb analyzer. *Diabetes Care* 1997;20:607-609.
- (20) Chang J, Hoke C, Ettinger B, et al. Evaluation and interference study of hemoglobine A1c measured by turbidimétrico inhibition immunoassay. *Am J clin Pathol* 1998;109:274-278.
- (21) Weykamp CW, Martina WV, van der Dijs F, et al. Hemoglobins S and C: referente values for glycohemoglobin in heterozygous, double-heterozygotes and homozygous subjects, as established by 13 methods. *Clin Chim Acta* 1994;231:161
- (22) Roberts N, Green BN, Morris M. Potential of electrospray mass spectrometry for quantifying glycohemoglobin. *Clin Chem* 1997;43:771-78.
- (23) Miedema K. Electrospray mass spectroscopy for measurement of glycohemoglobin. *Clin Chem* 1997;43:705-707.
- (24) International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; **32**: 1327– 1334
- (25) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; **33**: S62– S69
- (26) Selvin E, Steffes MW, Greg EG, et al. Performance of A1c for the classification and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:84-89.
- (27) Standards of medical care in diabetes 2013. *Diabetes Care* 2013;36:S11-S66.
- (28) Hermann WH, Dungan KM, Wolffenbuttel B, et al. Racial and ethnic differences in mean plasma glucose, hemoglobina A1c and 1,5-anhydroglucitol

in over 2000 patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(5):1689-1694.

- (29) Cohen RM, Franco RS, Khera PK, et al. Red cell life span heterogeneity in hematologically normal people is sufficient to alter HbA1c. *Blood* 2008;112:4284-4291.
- (30) Starkman HS, Wacks M, Soeldner JS, et al. Effect of acute blood loss on glycosylated hemoglobin determinations in normal subjects. *Diabetes Care* 1983;6(3):291-294
- (31) Gross BN, Cros LB, Foard JC et al. Falsely low hemoglobin A1c levels in a patient receiving ribavirin and peginterferon alfa -2b for hepatitis C. *Pharmacotherapy* 2009;29(1):121-123.
- (32) Diop M, Bastard J, Meunier N, et al. Inappropriately low glycosylated hemoglobin values and hemolysis in HIV-Infected patients. *Aids research and human retroviruses*. 2006;22(12):1242-1247
- (33) Lum G. Artefactually low hemoglobin A1c in a patient with hemolytic anemia. *Lab Medicine* 2010;41(5):267-270.
- (34) Tai Y, Huang C, Chien C, et al. Falsely low hemoglobin A1c values in diabetic patients receiving peginterferon-alpha and ribavirin for chronic hepatitis C. *Journal of Taiwan Internal Medicine Society* 2011;22:431-437
- (35) Cacciatore L, Cozzolino G, Giardina MG, et al. Abnormalities of glucose metabolism induced by liver cirrhosis and glycosylated hemoglobin levels in chronic liver disease. *Diabetes Res* 1988;7:185-188.

- (36) Bando Y, Kanehara H, Toya D, et al. Association of serum glycated albumin to haemoglobin A1c ratio with hepatic function test in patients with chronic liver disease. *Ann Clin Biochem* 2009;46:368-372
- (37) Variant II Turbo Instruction Manual. 2010 P.13-14
- (38) Shima K, Chujo K, Yamada M, et al. Lower value of glycated haemoglobin relative to glycaemic control in diabetic patients with end-stage renal disease not on hemodialysis. *Ann Clin Biochem* 2012;49:68-74.
- (39) Hiramatsu Y, Shimizu I, Omori Y, et al. Determination of reference intervals of glycated albumin and hemoglobin A1c in healthy pregnant Japanese women and analysis of their time courses and influencing factors during pregnancy. *Endocrine Journal* 2012;59:145-151.
- (40) Worth R, Potter JM, Drury J, et al. Glycosylated haemoglobin in normal pregnancy: a longitudinal study with two independent methods. *Diabetologia* 1985;28:76-79.
- (41) Camargo JL, Gross JL. Conditions associated with very low values of glycohaemoglobin measured by an HPLC method. *J Clin Pathol* 2004;57:346-349
- (42) Schnedl WJ, Lehousen T, Krause R, et al. Evaluation of conditions associated with glycated hemoglobin values below the reference range. *Clin Lab* 2007;53(3-4):179-181.
- (43) Weykamp CW, Penders TJ, Muskiet FA, et al. Influence of hemoglobin variants and derivatives on glycohemoglobin determinations as investigated by 102 laboratories using 16 methods. *Clin Chem* 1993;39(8):1717-1723.

- (44) Roberts WL, De BK, Brown D, et al. Effects of hemoglobin C and S traits on eight glycohemoglobin methods. Clin Chem 2002;48(2):383-385
- (45) Frank EL, Moulton L, Little RR, et al. Effects of hemoglobin C and S traits on glycohemoglobin measurements by eleven methods. Clin Chem 2005;53(4):776-778.
- (46) Mongia SK, Little RR, Rohlfing CL, et al. Effects of hemoglobin C and S traits on the results of 14 commercial glycated hemoglobin assays. Am J Clin Pathol. 2008;130(1):136-140.
- (47) Starkman HS, Wacks JM, Soeldner S, et al. Effect of acute blood loss on glycosylated hemoglobin determinations in normal subjects. Diabetes care 1983;6(3):291-294.
- (48) Trenti T, Cristani A, Cioni G, et al. Fructosamine and glycated hemoglobin as indices of glycemic control in patients with liver cirrhosis. Res clin Lab 1990;20:261-267

ANEXOS

ANEXO 1

KDOQI

$$\text{TFG} = \frac{(140 - \text{Edad}) (\text{Peso})}{72 \times \text{Creatinina Plasmática}}$$

Estadio KDOQI	TFG
1	>90 ml/min.
2	60-89 ml/min.
3	30-59 ml/min.
4	15-29 ml/min.
5	<15 ml/min.

TFG : Tasa de filtrado glomerular

KDOQI: Clasificación de insuficiencia renal

ANEMIA

ANEXO 2

DEFINICIONES OPERACIONALES DE CAPTURA BASE DE DATOS A BASE DE DATOS

FECHA DE A1C

Fecha en que se realizó la medición de A1c muy baja (6 Dígitos) dd/mm/aa

NÚMERO DE EXPEDIENTE

El número con el que está registrado en la lista (6 dígitos) 000000

FECHA DE NACIMIENTO

Fecha consignada en la historia clínica de ingreso del paciente (Día/Mes/Año: 00/00/00)

GÉNERO

0= Mujer

1= Hombre

EDAD

Edad registrada al momento de la medición de A1c (2 dígitos)

PESO

Último peso registrado al momento en que se revisó en consulta el resultado de A1c o el valor registrado en consulta más cercano a la medición de A1c (3 dígitos con 1 decimal)

TALLA

Última talla registrada al momento en que se revisó en consulta el resultado de A1c o el valor registrado en consulta más cercano a la medición de A1c (1 dígito con 2 decimales)

NIVEL DE A1C

Proporción registrada por el dispositivo BIO-RAD Variant II Turbo HPLC (1 dígito con 1 decimal).

GLUCOSA A1C

Nivel de glucosa registrado por medición de glucosa venosa el día en que se realizó la medición de A1c, valor normal 60-100mg/dL

GLUCOSA 3 MESES

Nivel de glucosa registrado por medición de glucosa venosa en los últimos 3 meses previos a la realización de la medición de A1c, valor normal 60-100mg/dL

BUN A1c

Nivel de nitrógeno ureico registrado en la misma toma de sangre venosa que la medición de A1c (3 dígitos y 1 decimal).

BUN 6m

Nivel de nitrógeno ureico registrado en los 6 meses previos a la medición de A1c, obtenido de muestra venosa (3 dígitos y 1 decimal).

CREATININA A1C

Valor de creatinina registrado en la misma toma de muestra de sangre venosa que la medición de A1c (1 dígito y 2 decimales). Valor normal de 0.6-1.2mg/dL

CREATININA 6 MESES

Valor de creatinina registrado en los 6 meses previos a la medición de A1c, obtenido de sangre venosa periférica (1 dígito y 2 decimales). Valor normal de 0.6-1.2mg/dL.

BILIRRUBINA TOTAL

Valor de bilirrubina total registrado en los 6 meses previos o en el momento de la medición de A1c, obtenido de sangre venosa periférica (2 dígitos y 2 decimales), valor normal de 0.3-1.0 U/L.

ALANINO AMINO TRANSFERASA

Valor de alanino amino transferasa registrado en los 6 meses previos o en el momento de la medición de A1c, obtenido de sangre venosa periférica (2 dígitos), valor normal de 7-52 U/L.

ASPARTATO AMINO TRANSFERASA

Valor de aspartato amino transferasa registrado en los 6 meses previos o en el momento de la medición de A1c, obtenido de sangre venosa periférica (2 dígitos), valor normal de 13-39 U/L.

HEMOGLOBINA A1C

Valor de hemoglobina medido al momento de la medición de A1c, obtenido de sangre venosa periférica (2 dígitos y 1 decimal). Punto de corte para definir anemia en mujeres <12.09g/L y en hombres <13.5g/L

HEMATOCRITO A1C

Valor de hematocrito medido al momento de la medición de A1c, obtenido de sangre venosa periférica (2 dígitos y 1 decimal). Punto de corte para definir anemia en mujeres <36% y en hombres <41%.

COLESTEROL TOTAL

Valor de colesterol total registrado al momento de la medición de A1c o en los últimos 3 meses previos a la medición. Valor normal <200mg/dL

COLESTEROL HDL

Valor de colesterol de alta densidad (HDL) registrado al momento de la medición de A1c o en los últimos 3 meses previos a la medición. Valor normal Hombres >40mg/dL y mujeres >50mg/dL.

COLESTEROL LDL

Valor de colesterol de baja densidad (LDL) registrado al momento de la medición de A1c o en los últimos 3 meses previos a la medición. Valor normal <100mg/dL, aunque dependiendo el tipo de individuo se clasificaría de acuerdo a las metas establecidas por puntaje Framingham.

TRIGLICÉRIDOS

Valor de triglicéridos registrado al momento de la medición de A1c o en los 3 meses previos a la medición. Valor normal <150mg/dL.

COLESTEROL NO HDL (Colesterol aterogénico)

Diferencia del valor entre colesterol total y colesterol de alta densidad (COLESTEROL TOTAL – COLESTEROL HDL) de los niveles registrados al momento de la medición de A1c o en los 3 meses previos a la medición. Valor normal <130mg/dL (Aunque para fines de individualización, se considera normal de acuerdo al valor de LDL recomendado por criterios Framingham + 30mg/dL)

PRESENCIA DE DISTIROIDISMO DIAGNOSTICADO

0= No

1= Si

TIPO DE DISTIROIDISMO DIAGNOSTICADO

0= Sin distiroidismo

1= Hipotiroidismo primario autoinmune

2= Hipertiroidismo primario autoinmune

3= Hipotiroidismo subclínico

4= Hipotiroidismo post quirúrgico

5= Hipotiroidismo post 131I

6= Hipotiroidismo primario no autoinmune

7= Hipotiroidismo central

8= Hipotiroidismo sin datos para clasificar

AREA TOTAL NORMAL HPLC

El área normal debe permanecer en un rango de 1.0 millón a 3.5 millones. Los resultados usualmente no deben reportarse si se encuentra el área fuera de éste rango.

Área < 1 millón ó >3.5 millones = 0

Área ≥1 millón ó ≤ 3.5 millones = 1

NIVEL DE HbF

Porcentaje reportado por el dispositivo HPLC al momento de la medición de A1c. Valor normal <0.5%, valor que afecta el reporte de A1c >5%.

NIVEL DE HbS

Hemoglobina S (hemoglobinopatías) detectada por el dispositivo HPLC. En los casos en los que se trata de formas homocigotos no hay HbA presente por lo que no puede determinarse A1c. Valor normal = cualquier valor presente se considera anormal.

PRESENCIA DE HEPATOPATÍA CRÓNICA

0= Sin hepatopatía

1= Hepatopatía conocida

PRESENCIA DE HEPATOPATÍA AGUDA

0= Sin hepatopatía

1= Con hepatopatía aguda

TIPO DE HEPATOPATÍA

0= Sin hepatopatía

1= Hepatopatía conocida

TIPO DE HEPATOPATÍA

0= Sin hepatopatía

1= Virus Hepatitis C

2= Virus Hepatitis B

3= Coinfección VHC y VHB

4= Cirrosis biliar primaria

5= Hepatitis autoinmune

6= Alcohol

- 7= Criptogénica
- 8= Esteatohepatitis no alcohólica
- 9= Abscesos hepáticos
- 10= Post operado Trasplante Hepático ortotópico
- 11= Iatrogénica
- 12= Colangitis de repetición
- 13= Atresia de vía biliar
- 14= Sobreposición de cirrosis hepática + Hepatitis autoinmune
- 15= Colestasis por tumor y sepsis
- 16= Colestasis por causa genética
- 17= Degeneración cavernosa de la porta

HISTORIA DE ENFERMEDAD HEMATOLOGICA AL MOMENTO DE A1C

0= No

1= Si

TIPO DE ENFERMEDAD HEMATOLÓGICA

0= Sin enfermedad hematológica

1= Linfoma

2= Mieloma múltiple

3= Púrpura trombocitopénica idiopática

4= Púrpura trombocitopénica trombótica

5= Anticoagulantes

6= Anemia hemolítica autoinmune

7= Esferocitosis hereditaria

8= Síndrome mielodisplásico

9= Leucemia

10= Poliglobulia por síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño

11= Fiebre Q

PRESENCIA DE HEMOLISIS

0= No

1= Si

HISTORIA DE SANGRADO EN LOS ÚLTIMOS 3 MESES

0= No

1= Si

CAUSA DE SANGRADO

0= Sin historia de sangrado

1= Cirugía reciente

2= Flebotomía

3= Legrado reciente

4= Síndrome hemorrágico

5= Sangrado de tubo digestivo

EMBARAZO AL MOMENTO DE A1C

Embarazo presente o ausente al momento de la evaluación de A1c

0= No

1= Si

SEMANAS DE GESTACION

Semanas de gestación al momento de medición de A1c, valor numérico 2 dígitos

PRESENCIA DE NEFROPATÍA CONOCIDA

0= No

1= Si

TIPO DE NEFROPATÍA

0= Sin nefropatía

1= Diabética

2= Obstructiva

3= Glomerulonefritis focal y segmentaria

4= Hematuria/Poliuria

5= Poliquistosis renal

6= Lupus

7= Malrotación renal

8= Membranoproliferativa idiopática

9= Idiopática

10= Post trasplante renal

11= Glomeruloesclerosis

TASA DE FILTRADO GLOMERULAR

Determinado por fórmula de Cockcroft-Gault, valor numérico con 3 dígitos.

$TFG = [(140 - \text{edad}) * \text{Peso}] / 72 * Cr$

PRESENCIA DE INFECCION CRÓNICA

0= No

1= Si

PRESENCIA DE INFECCIÓN AGUDA

0= No

1= Si

MICROORGANISMO INFECTANTE

- 0= Ninguno
- 1= Tuberculosis
- 2= Virus de inmunodeficiencia humana
- 3= Virus de hepatitis C
- 4= Virus de hepatitis B
- 5= Mycobacterium leprae
- 6= S. epidermidis
- 7= Sobre población bacteriana intestinal
- 8= Sepsis por gram positivo no especificado
- 9= Coxiela burnetii

USO DE ASPIRINA EN LOS 3 MESES PREVIOS A LA MEDICIÓN DE A1C

- 0= No
- 1= Si

USO DE VITAMINA C EN LOS 3 MESES PREVIOS A LA MEDICIÓN DE A1C

- 0= No
- 1= Si

HISTORIA DE CONSUMO IMPORTANTE DE ALCOHOL EN LOS 3 MESES PREVIOS A LA MEDICIÓN DE A1C DE ACUERDO A REPORTE DE EXPEDIENTE

- 0= No
- 1= Si

DATOS FALTANTES EN EL EXPEDIENTES SE CAPTURARON EN LA BASE DE DATOS COMO "ESPACIOS EN BLANCO"