



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**PRECISIÓN DEL MÉTODO INMUNOENSAYO DE INHIBICIÓN
TURBIDIMÉTRICA VERSUS ELECTROFORESIS CAPILAR
COMO DETECTOR DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA
HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN 2019**

PRESENTADA POR
CARMEN SOFÍA CUADROS TITO

ASESOR
MTRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN PATOLOGÍA
CLÍNICA**

**LIMA – PERÚ
2020**



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada
CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**PRECISIÓN DEL MÉTODO INMUNOENSAYO DE INHIBICIÓN
TURBIDIMÉTRICA VERSUS ELECTROFORESIS CAPILAR COMO
DETECTOR DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA
HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN 2019**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN PATOLOGÍA CLÍNICA**

**PRESENTADO POR
CARMEN SOFÍA CUADROS TITO**

**ASESOR
MTRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA**

LIMA, PERÚ

2020

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	2
1.4 Justificación	3
1.5 Viabilidad y factibilidad	3
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	4
2.1 Antecedentes	4
2.2 Bases teóricas	13
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	18
3.1 Formulación - hipótesis	18
3.2 Variables con su operacionalización	19
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	20
4.1 Tipos y diseño	20
4.2 Diseño muestral	20
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	21
4.4 Procesamiento y los análisis de datos	21
4.5 Aspectos éticos	21
CRONOGRAMA	23
PRESUPUESTO	24
FUENTES DE INFORMACIÓN	25
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

La diabetes *mellitus* (DM) es una enfermedad neuroendocrinológica, caracterizada por altos niveles de glucosa en sangre, por un periodo prolongado de tiempo y defecto en la secreción y/o acción de la insulina (1). La prevalencia general estimada de diabetes entre los adultos, en el mundo, varía según la raza/etnia y oscila entre el 6.8 y el 15.3%, y en el Perú, la prevalencia es de 7.04% (2,3). La Organización Mundial de la Salud (OMS) indica que, en 1985, se reportaron 30 millones de casos de diabetes; en 2009, se reportaron 220 millones de casos y se espera que para 2030 se llegue a 366 millones de casos. La principal causa de este aumento alarmante de casos es el estilo de vida sedentario y los malos hábitos alimentarios (4,6).

Para el diagnóstico de la DM, el *gold standar* es la medición cuantitativa de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), ya que es capaz de reflejar el promedio de la glucosa en 2-3 meses anteriores al examen (1). La HbA1c se aprobó como método diagnóstico en el informe de consenso de 2009, donde un Comité de Expertos Internacionales recomendó que se use un nivel de $\geq 6.5\%$ para diagnosticar la DM. Posteriormente, fue confirmado por la Asociación Americana de Diabetes (6). La ADA identificó que los valores de 5.7 a 6.4% , confirmado con una medición repetida de HbA1c, señala que estamos en presencia de una prediabetes (1).

Para la medición de la HbA1c, se utilizan diferentes métodos de medición en los laboratorios clínicos. Existen dos categorías principales de métodos de ensayos. Por un lado, tenemos aquellos basados en diferencias de carga entre la hemoglobina glucosilada y la hemoglobina no glucosilada, que implementan la cromatografía líquida de alto rendimiento de intercambio catiónico (HPLC). Un claro ejemplo de ello es la electroforesis en cromatografía en minicolumna de intercambio iónico y enfoque isoeléctrico (7). Por otro lado, tenemos aquellos basados en características estructurales de los grupos gluco en la hemoglobina, que utilizan la cromatografía de afinidad (AC), unos ejemplos son los métodos de unión por afinidad e inmunoensayo (2).

Los métodos de ensayo comercial, actualmente disponible para la HbA1c, incluyen HPLC de intercambio catiónico, cromatografía de minicolumna de intercambio iónico, electroforesis, unión por afinidad e inmunoensayo. Los métodos de HPLC de intercambio iónico son susceptibles a la interferencia de la coelución de un alto nivel de hemoglobina F (HbF) con HbA1c, lo que resulta en falsos valores elevados de la HbA1C (7,8).

En la actualidad, por la recomendación del Programa Nacional de Normalización de Glicohemoglobina (NGSP), que establece como método predilecto para la medición de HbA1c en Estados Unidos (EE.UU.), desde la década de 1990, es el uso de HPLC (2)(7). Sin embargo, dicha prueba tiene un alto costo, por lo que sería recomendable usar métodos de menor costo (7). Es por ello, que se plantea la comparación del inmunoensayo por inmunoturbidimetría con la HPLC.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es el método que mide con mayor precisión la hemoglobina glicosilada: inmunoensayo de inhibición turbidimétrica o electroforesis capilar, en pacientes diabéticos del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, durante 2019?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Determinar cual método que mide con mayor precisión la hemoglobina glicosilada: inmunoensayo de inhibición turbidimétrica y electroforesis capilar, en pacientes diabéticos en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, durante 2019.

Objetivos específicos

Determinar la efectividad, sensibilidad, especificidad, valor predictor positivo y valor predictor negativo del inmunoensayo de inhibición turbidimétrica.

Determinar la efectividad, sensibilidad, especificidad, valor predictor positivo y valor predictor negativo de la electroforesis capilar.

Determinar la prevalencia de pacientes diabéticos del hospital.

1.4 Justificación

En este estudio, se evaluarán a los pacientes diabéticos para la medición de la hemoglobina glicosilada por el servicio de Patología Clínica del Hospital Sabogal, en 2019. Estos serán los principales beneficiados, ya que se sabrá con exactitud los verdaderos valores de hemoglobina glicosilada medidos mediante un método con el mínimo margen de error. Con ello, se podrá mejorar los manejos de estos pacientes por los diferentes servicios de medicina, en especial Endocrinología, para así evitar complicaciones futuros falsos positivos o falsos negativos.

Se tratará de acortar las brechas entre la falta de conocimiento para poder mejorar la calidad de los pacientes prehospitalarios, intrahospitalarios y después del alta. Con ello, se abrirán nuevas posibilidades a investigaciones futuras, que servirán para mejorar la satisfacción de los pacientes diabéticos del Hospital Sabogal.

1.5 Viabilidad y factibilidad

El estudio es viable, pues se cuenta con la autorización del servicio del Departamento de Patología Clínica del Hospital Sabogal y consentimiento informado de los pacientes a tratar.

Además, al ser un estudio de tipo retrospectivo y al ser parte del equipo tratante, es factible realizar el trabajo en el tiempo previsto. También, se cuenta con los recursos económicos suficientes y con acceso a las historias clínicas de los pacientes del hospital.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En 2019, Sriwimol W et al. publicaron un estudio sobre la fuerte correlación y alta comparabilidad de la electroforesis capilar y tres métodos diferentes para la medición de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en una población sin hemoglobinopatía. El presente estudio tuvo como objetivo investigar la comparabilidad de la electroforesis capilar (CE) y tres métodos diferentes para la medición de HbA1c.

Se utilizaron 270 muestras de sangre completa con perfiles de hemoglobina normales se analizaron para determinar los valores de HbA1c mediante el inmunoensayo de inhibición turbidimétrica de Roche (TINIA), el ensayo enzimático Mindray (EA), la cromatografía líquida de alto rendimiento Arkray (HPLC) en comparación con Sebia CE. El coeficiente de variación dentro del laboratorio de los cuatro métodos estuvo dentro del objetivo aceptado (<2%), mostró un buen rendimiento de todos estos métodos.

Las comparaciones por pares de los valores de HbA1c obtenidos por CE y otros métodos se determinaron tanto en el grupo total como en los subgrupos (niveles de HbA1c de <6.5%, 6.5-8% y > 8%). Las diferencias medias de los valores de HbA1c en todos los grupos fueron muy pequeñas en las que el valor medio de HbA1c medido por EA fue menor, mientras que los de TINIA y HPLC fueron mayores que los de CE. La mayoría de los valores diferentes estaban dentro de los límites de acuerdo en el análisis de Bland-Altman, lo que indica un buen acuerdo entre CE y los demás.

Menos del 5% de las diferencias porcentuales estaban fuera del límite de error total permitido en todos los grupos, lo que demuestra que las diferencias de los valores de HbA1c entre CE y otros métodos no fueron clínicamente significativas. Las comparaciones por pares de los valores de HbA1c de CE y los otros en los estudios de correlación de Passing-Bablok y de correlación de Spearman mostraron una alta concordancia y una fuerte correlación en todos los grupos. En conclusión, el presente estudio mostró una fuerte correlación, alta comparabilidad y resultados

consistentes para la medición de HbA1c entre la electroforesis capilar y los otros tres métodos diferentes (9).

Klingenberg O et al., en 2017, desarrollaron un estudio sobre el análisis de hemoglobina glicosilada (HbA1c) por electroforesis capilar en comparación con cromatografía y un método inmunológico. Se comparó en Sebia Capillarys 2 Flex Piercing, el método de electroforesis capilar con otros métodos de rutina para HbA1c, que eran un método de HPLC (Tosoh G7) y un inmunoensayo (Tina-Quant en Roche Modular P) mediante el análisis de un gran material clínico. Además, se investigó la estabilidad de la muestra.

El análisis de HbA1c se realizó en paralelo por los tres métodos para más de 600 muestras de pacientes, incluidas las variantes de hemoglobina comunes y algunas raras, así como para varios controles, algunos con valores objetivo establecidos. La estabilidad de la muestra a temperatura ambiente y refrigerada se evaluó durante hasta siete días. Los resultados mostraron que la electroforesis capilar produjo generalmente valores de HbA1c algo más bajos que ambos métodos de comparación, aparentemente debido a un sesgo positivo para los métodos de comparación.

Al excluir las muestras con variantes de hemoglobina, se encontró un sesgo medio para electroforesis capilar en comparación con Tosoh G7 (sin factorización) y Modular de -0.39 (-0.40 a -0.38) y -0.16 (-0.17 a -0.14)% HbA1c, respectivamente. Los resultados de HbA1c fueron similares entre los instrumentos para muestras de pacientes en diálisis y para muestras con variantes de hemoglobina comunes heterocigóticas, excepto que Tosoh G7 informó resultados demasiado bajos en presencia de Hb E. Para Hb Raleigh heterogénea, Capillarys y el inmunoensayo dieron resultados similares. Por ello se llegó a la conclusión, que la electroforesis capilar es un instrumento conveniente para el análisis rutinario de HbA1c (10).

En 2017, Wen DM et al. publicaron un trabajo sobre la evaluación de la interferencia de la variante de hemoglobina J-Bangkok en la medición de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) mediante cinco métodos diferentes. En dicho artículo, se

determinó la interferencia de la variante de hemoglobina (Hb J-Bangkok) en cuatro ensayos de hemoglobina glicosilada diferentes y se comparó con un inmunoanálisis de referencia. Se realizó una prueba general de coincidencia de dos líneas de regresión lineal de mínimos cuadrados para determinar si la presencia de Hb J-Bangkok causó una diferencia estadísticamente significativa en los resultados de HbA1c en comparación con un inmunoensayo de referencia. El análisis estadístico se realizó sobre la diferencia de la glucosa promedio estimada calculada a partir de los valores de HbA1c y la glucosa plasmática en ayunas en el grupo variante Hb J-Bangkok utilizando los diferentes sistemas de detección.

El análisis de regresión de Deming se usó para determinar si Hb J-Bangkok tuvo una interferencia significativa en los resultados de HbA1c utilizando un sesgo relativo de HbA1c \pm 10% al 6% y HbA1c al 9% como límites de evaluación. Se obtuvo como resultado, que el método de inmunoensayo de inhibición turbidimétrica y los métodos enzimáticos no se vieron afectados por Hb J-Bangkok.

Sin embargo, Hb J-Bangkok mostró una interferencia estadísticamente significativa a los dos métodos de cromatografía líquida de alto rendimiento de intercambio iónico. Se concluyó, que al realizar pruebas de HbA1c, el personal del laboratorio clínico debe identificar la variante de Hb y seleccionar los métodos apropiados o utilizar indicadores alternativos (11).

Orts JA et al., en 2016, elaboraron un artículo sobre la determinación de hemoglobina glicosilada (Hb A1c) por electroforesis capilar es un método eficiente para detectar β -talasemias y variantes de hemoglobina. En dicho artículo, la determinación de Hb A1c mediante electroforesis en zonas multicapilares (MZE) se puede utilizar adicionalmente para detectar Hb A₂, Hb F y las variantes de hemoglobina (Hb) más comunes. Por ello, se evaluó la efectividad de este método para detectar β -talasemia (β -thal), $\delta\beta$ -talasemia ($\delta\beta$ -thal) y las variantes de Hb más comunes. Además, Hb F / Hb A₂ se evalúa como un índice para discriminar entre rasgos β y $\delta\beta$ -thal. La tasa de natalidad teórica de β -talasemia mayor (β -TM) en nuestra área de atención médica se calcula y contrasta con datos reales.

Se usó una técnica MZE para Hb Amediciones en 27 724 pacientes. Se establecieron criterios previos para la detección de portadores y posteriormente se confirmaron mediante técnicas de biología molecular. El valor predictivo positivo (VPP) fue del 100%. La prevalencia del rasgo β -thal (incluido $\delta\beta$ -thal) fue del 0.34%. Las mutaciones más prevalentes (estimadas por 100,000 habitantes) fueron HBB: c.118C> T (57.7%), HBB: c.93-21G> A (50.5%), HBB: c.92 + 1G> A (43.3%), HBB: c.92 + 6T> C (32.5%) y HBB: c.20delA (18.0%) para β -talasemias, y Hb S (HBB: c.20A> T) (32.5%) y Hb J-Baltimore (HBB: c.3880T> A) (28.9%) para variantes de Hb. Encontramos un resultado paradójico entre la tasa de natalidad teórica β -TM y los datos reales.

Calculamos una Hb F / Hb A₂ óptimacorte de índice de 0.71 para discriminar entre rasgos β y $\delta\beta$ -thal. Este método es altamente rentable para detectar β -talasemias y variantes comunes de Hb. Los resultados de prevalencia coinciden con los datos anteriores de la población española. La heterogeneidad de las mutaciones en España ha aumentado notablemente como consecuencia de la migración. El valor de corte del índice Hb F / Hb A₂ podría usarse para predecir el rasgo $\delta\beta$ -thal. El estudio concluyó, que la prueba de Hb A1c por MZE parece ser altamente rentable para detectar portadores variantes de β -thal y Hb porque no hay un costo adicional para la medición de Hb A1c (12).

En 2016, Chang J, et al. publicaron el artículo de evaluación de interferencia de hemoglobina glicosilada y el inmunoensayo de inhibición turbidimétrica. El rendimiento técnico del ensayo de inmunoinhibición turbidimétrica (TI) para la hemoglobina, se evaluó utilizando el analizador BM/ Hitachi 911. El artículo demostró, que la imprecisión intraensayo fue inferior al 2.7% y la imprecisión entre ensayos fue inferior al 2.8%, medida por el coeficiente de variación. En 93 sujetos con diabetes que no tenían variantes de hemoglobina, los resultados del ensayo de TI para hemoglobina glicosilada se correlacionaron fuertemente con los obtenidos mediante el uso de un analizador de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). Entre 241 sujetos que tenían o no variantes de hemoglobina, el análisis TI para hemoglobina glicosilada se correlacionó fuertemente con los resultados de la cromatografía de afinidad para la hemoglobina glucosilada total.

También, se estudió el efecto de varios porcentajes de hemoglobina S, C, E y F en la precisión del ensayo TI para hemoglobina glicosilada. Solo los altos porcentajes de hemoglobina F causaron interferencia. Se pueden analizar más de 14 veces más muestras por hora usando el ensayo TI para hemoglobina glicosilada, que el análisis HPLC. Para los laboratorios de referencia de alto volumen, puede ser preferible utilizar el análisis TI para hemoglobina glicosilada completamente automatizado para controlar el control glucémico en pacientes con diabetes que el análisis de HPLC para hemoglobina glicosilada, porque el TI El ensayo mide la hemoglobina glicosilada con mayor precisión en pacientes con diabetes que tienen variantes de hemoglobina, y requiere menos tiempo (8).

En 2016, Zhang X et al. ejecutaron un estudio sobre los efectos de las variantes de hemoglobina HbJ Bangkok, HbE, HbG Taipei y HbH en el análisis de la hemoglobina glicosilada mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de intercambio iónico. Dicho estudio exploró los efectos de HbJ Bangkok, HbE, HbG Taipei y α -talasemia HbH en los resultados de la evaluación de HbA1c mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de intercambio iónico (IE-HPLC). Se inscribieron cinco pacientes en los que los resultados del ensayo IE-HPLC HbA1c eran inconsistentes con los niveles promedio de glucosa en sangre en ayunas.

Se realizó la electroforesis de hemoglobina capilar (Hb) utilizando muestras de sangre completa y se secuenció los genes que codifican Hb usando la terminación de cadena mediada por didesoxi y analizamos HbA1c usando HPLC de afinidad de borato (BA-HPLC) e inmunoensayo de inhibición turbidimétrica (TINIA). Los resultados de estudio demostraron que dos pacientes tenían la variante HbJ Bangkok. Los genotipos de Hb de estos pacientes fueron β 41-42 / β J Bangkok y β N / β J Bangkok, y el contenido de HbJ Bangkok fue de 93.9% y 52.4%, respectivamente. Los tres pacientes restantes tenían lo siguiente: HbE (genotipo β N / β E Hb, 23.6% de contenido de HbE), HbG Taipei (β N / β G Taipei Genotipo Hb, 39.4% de contenido de HbG Taipei) y α -talasemia HbH (6.1% de contenido de HbH, 2.8% de contenido de Hb Bart).

En los pacientes con β -talasemia y variantes de HbJ Bangkok, la presencia de las variantes interfirió con los resultados de los análisis de HbA1c utilizando IE-HPLC

y TINIA; en los cuatro pacientes restantes, hubo interferencia con los resultados de HbA1c IE-HPLC pero no con el ensayo TINIA. No hubo interferencia con los resultados de BA-HPLC HbA1c. Con ello, se llegó a la conclusión que la HbJ Bangkok, HbE, HbG Taipei Hb y α -talasemia HbH causan diversos grados de interferencia con el análisis de HbA1c usando IE-HPLC, por lo que se sugiere utilizar métodos libres de tales interferencias para el análisis de HbA1c y otros indicadores para controlar los niveles de glucosa en sangre (13).

En 2016, Herpol M et al. investigaron sobre la evaluación de los sistemas Sebia Capillarys 3 Tera y Bio-Rad D-100 para la medición de la hemoglobina A1c. Se evaluó el Bio-Rad (Irvine, CA) D-100 y el Sebia (Lisses, Francia) Capillarys 3 Tera para la medición de hemoglobina A1c (HbA1c) en muestras de sangre venosa con el método de electroforesis capilar. Se utilizó las muestras de sangre completa y el material de control se analizaron con el D-100 y Capillarys 3 Tera y se compararon con nuestro método de rutina, HLC-723G7 (Tosoh, Tokio, Japón). Se estableció un protocolo de evaluación para evaluar la precisión, la veracidad, la linealidad, el arrastre y la selectividad de acuerdo con las pautas del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio.

Los resultados se presentaron en las unidades del Programa Nacional de Estandarización de Glicohemoglobina y la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC). Se demostró, que ambos sistemas tienen una precisión excelente (coeficientes totales de variación $<2\%$, IFCC) y sesgo ($<0.3\%$ o 3 mmol / mol). La linealidad se demostró para los valores de HbA1c de 3.8% (18 mmol / mol) a 18.5% (179 mmol / mol). Los resultados se correlacionaron con el método de rutina usando el análisis de Bland-Altman, mostrando una diferencia media de 0.33% o 3.6 mmol / mol para el D-100 y de 0.25% o 2.6 mmol / mol para el Capillarys 3 Tera vs HLC-723G7.

Ninguno de los instrumentos automatizados era propenso a interferencias por HbA1c lábil ($\leq 10 \text{ g / L}$ de glucosa), hemoglobina carbamylada ($\leq 0.5 \text{ mmol / L}$ de cianato de potasio), variantes de hemoglobina, bilirrubina ($\leq 15 \text{ mg / dL}$) y triglicéridos ($\leq 3.360 \text{ mg / dL}$). Por ello, se concluyó que los instrumentos Bio-Rad

D-100 y Sebia Capillarys 3 Tera funcionaron bien para la determinación de HbA1c en términos de criterios de calidad, así como para el rendimiento de la muestra (14).

Dolscheid-Pommerich RC, en 2015, et al. ejecutaron una investigación sobre el impacto de la carbamilación en tres métodos diferentes, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), electroforesis capilar y inmunoensayo de inhibición turbidimétrica (TINIA) para medir los niveles de HbA1c en pacientes con enfermedad renal. En este estudio se investigó si las mediciones rutinarias establecidas de IFCC de los niveles de HbA1c en pacientes con enfermedades renales dan resultados comparables y válidos.

Además, se evaluó la influencia de la carbamilación como marcador de uremia en los métodos de medición. Se compararon tres métodos de medición diferentes HPLC, electroforesis capilar y TINIA basados en 407 muestras de nefrología para la determinación de HbA1c con análisis específico de las áreas de umbral donde diferentes mediciones de HbA1c podrían dar lugar a diagnósticos diferentes (diabetes mellitus vs prediabetes y prediabetes versus no diabetes). Indirectamente, se evaluó un posible efecto de la hemoglobina carbamylada en función de la determinación de los niveles de BUN en suero. Se obtuvo como resultado, que las muestras nefrológicas, medidas por los tres métodos diferentes proporcionan resultados similares con respecto a HbA1c en el diagnóstico de rutina. Nuestros resultados muestran que con concentraciones de BUN <80 mg / dl y ≥ 80 mg / dl, se determinaron niveles de HbA1c similares, independientemente del método de medición.

Si bien las mediciones de rutina siguen los estándares de la IFCC, quedan muchos factores interferentes que pueden influir en la determinación de HbA1c, por ejemplo, la carbamilación de proteínas. Como la enfermedad renal es la complicación más común en pacientes con diabetes *mellitus*, se debe reconocer la interferencia en la medición de HbA1c debido a proteínas carbamyladas como marcadores de uremia y, si es necesario, corregirla. Se concluyó que no solo una influencia débil de la carbamilación en todos los métodos de determinación de HbA1c, sino también que, en muestras nefrológicas, los tres métodos de medición diferentes proporcionaron resultados similares con respecto a HbA1c en los diagnósticos de rutina (15).

En 2015, Zhao Z et al. publicaron el estudio sobre la evaluación de la medida de hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) por electroforesis capilar para la detección de tolerancia anormal de glucosa en inmigrantes africanos a los EE. UU. En el estudio se evaluó en dos centros clínicos a 109 individuos de origen africano, el 24% de los cuales tienen hemoglobina variante (HbAS o HbAC). La tolerancia anormal a la glucosa (que incluye diabetes y prediabetes) se definió como 2 h de glucosa \geq 140 mg / dl (7,8 mmol / l) durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa. Los resultados mostraron que el CV interlaboratorios fueron \leq 2.1%.

El método mostró una correlación satisfactoria con otros dos analizadores que miden HbA1c por cromatografía líquida de alta resolución. Ni la HbA1c lábil, la hemoglobina carbamylada, la uremia, la bilirrubina ni las variantes comunes de hemoglobina (HbC / HbS / HbE) interfirieron. Cuarenta y cinco individuos (41%) tenían tolerancia anormal a la glucosa. La sensibilidad de HbA1c para diagnosticar tolerancia anormal a la glucosa fue del 38%, 36% y 42% para los grupos de hemoglobina total, normal y variante, respectivamente. Se concluyó que el rendimiento analítico de HbA1c en electroforesis capilar es adecuado para la aplicación clínica. La variante de hemoglobina en africanos no interfirió con la detección de tolerancia anormal a la glucosa por HbA1c medida por electroforesis capilar en Capillarys 2 (16).

Dessi M et al., en 2015, estudiaron las presentaciones de los métodos de electroforesis capilar y HPLC en la determinación de HbA1c: precisión diagnóstica en presencia de variantes de HbS y HbD-Irán. En dicho artículo, las mediciones de HbA1c se llevaron a cabo en muestras de sangre de 200 pacientes del Hospital Tor Vergata, utilizando G8 Tosoh, y de 107 pacientes del Hospital San Filippo Neri, utilizando métodos Variant II Bio-Rad. Todas las muestras fueron analizadas por Capillarys 2 Flex Piercing (FP; Sebia, Lisses, Francia).

Se mostró que hubo una buena concordancia entre los resultados de la electroforesis capilar y los métodos de HPLC ($R(2) = 0.99$, $P < 0.0001$ para G8 HPLC; $R(2) = 0.99$, $P < 0.0001$ para Variant II HPLC). Durante el estudio,

observamos que algunas variantes de Hb, HbS y HbD-Irán, pueden alterar el nivel de HbA1c. Dado que la prueba HbA1c ahora se recomienda para diagnosticar diabetes, y una variación mínima de la concentración afecta la terapia clínica, es muy importante que los resultados sean confiables y libres de interferencias. El analizador Capillarys 2-FP es adecuado para este propósito y a veces mostró algunas ventajas con respecto a los anal (17).

En 2015, Ji L et al. publicaron el estudio sobre las mediciones erróneas de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en presencia de β -talasemia y variantes comunes de hemoglobina china. En dicho artículo se analizaron muestras de sangre de pacientes normales, pacientes con talasemia β , pacientes con heterocigosidad y pacientes con homocigosidad mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de intercambio iónico (HPLC) de intercambio iónico (Variant II Turbo, Bio-Rad y Adams A1c HA-8160, Arkay, en modo diabetes), HPLC de afinidad de boronato (Ultra2, Trinity Biotech) y electroforesis capilar (CE) (Capillarys 2 Flex Piercing, Sebia). Los resultados mostraron, que las muestras de los pacientes con β -talasemia produjeron sesgos positivos significativos en el sistema Variant II Turbo en comparación con los otros tres sistemas.

Para los pacientes heterocigotos $\beta A / \beta E$, se observó un buen acuerdo entre los sistemas Capillarys 2 Flex Piercing y Ultra2, mientras que se observó un sesgo negativo significativo entre los sistemas HA-8160 y Capillarys 2 Flex Piercing y entre los sistemas Variant II Turbo y Capillarys 2 Flex Piercing. Para los pacientes homocigotos ($\beta E / \beta E$), un contexto claro sin HbA, todos los sistemas, excepto el sistema Capillarys 2 Flex Piercing, arrojaron resultados aleatorios de HbA1c. Solo el sistema Capillarys 2 Flex Piercing pudo detectar todas las variantes de hemoglobina probadas. Se concluyó en el estudio, que la presencia de β -talasemia puede causar errores en la determinación de HbA1c con el sistema Variant II Turbo. La heterocigosidad de HbE o la homocigosidad de HbE también complicaron las mediciones de HbA1c. El sistema Capillarys 2 Flex Piercing detectó todas las variantes de Hb y HbA1c en pacientes con talasemia β y pudo proporcionar mediciones con alta precisión (18).

En 2012, Genc S et al. ejecutaron un estudio sobre la Evaluación de inmunoensayo de inhibición turbidimétrica (TINIA) y métodos de cromatografía líquida de alto rendimiento de intercambio iónico (HPLC) para la determinación de hemoglobina glicosilada. Dicha investigación determina que existen varios factores que pueden afectar la precisión de las mediciones de hemoglobina (Hb) A1c que se usan ampliamente para controlar el control glucémico en pacientes diabéticos, por lo que se intentó comparar los valores de HbA1c obtenidos mediante dos métodos diferentes, los análisis de HbA1c de segunda y tercera generación de Roche Tina-quant basados en el inmunoensayo de inhibición turbidimétrica (TINIA) y el método de intercambio catiónico de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizado por Analizador Arkray Adams HA-8160. Las mediciones de HbA1c se llevaron a cabo en muestras de sangre de 2917 pacientes utilizando los métodos mencionados anteriormente. La regresión lineal se utilizó para el análisis de correlación y las ecuaciones lineales.

Los gráficos de Bland-Altman se realizaron a partir de datos de comparación de métodos utilizando el software estadístico MedCalc. El estudio determinó, que para el control bajo, el ensayo Tina-quant de segunda generación tuvo un coeficiente de variación (CV) dentro del ciclo y entre ciclos 0.8% y 0.9%; para el CV de alto control dentro de la ejecución y entre ejecuciones fueron 1% y 0.96%, respectivamente.

El método de HPLC para el control bajo tenía un CV del 1% dentro del ciclo y un CV del 1.3% entre ciclos; para el control alto, el CV dentro del ciclo fue del 0.6% y el CV entre ciclos fue del 0.9%. Con estos resultados se llegó a la conclusión, que la segunda generación de TINIA es un método confiable con muy alta imprecisión y buena precisión, comparado con los resultados obtenidos por el método HPLC (19).

2.1 Bases teóricas

Diabetes

Es una enfermedad metabólica caracterizada por aumento de glucosa en sangre de forma prolongada y una ausencia o deficiencia de la producción de la insulina. Es una de las principales causas de enfermedad temprana y muerte en todo el

mundo. Existe dos tipos: la insulino dependiente o diabetes tipo 1 y la no insulino dependiente o diabetes tipo 2. La diabetes tipo 2 afecta a aproximadamente el 8% de todo el mundo, y se plantea que existe entre el 25 y el 40% de pacientes sin diagnosticar (1,6). A nivel mundial, la prevalencia de diabetes tipo 2 se estima en 6.4% en adultos, variando de 3.8 a 10.2% por región; las tasas de diabetes no detectada pueden llegar al 50% en algunas áreas (5).

La diabetes tipo 2 representa más del 90% de los pacientes con diabetes. Debido a la enfermedad microvascular y macrovascular asociada, la diabetes representa casi el 14% de los gastos de atención médica de los EE.UU, al menos la mitad de los cuales están relacionados con complicaciones como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad renal en etapa terminal, retinopatía y pie úlceras (20). Numerosos otros factores también contribuyen al impacto de la diabetes en la calidad de vida y la economía. La diabetes está asociada con una alta prevalencia de enfermedades afectivas, y afecta negativamente el empleo, el absentismo y la productividad laboral (21, 22).

Hemoglobina glicosilada

La hemoglobina glicosilada (Hb A1c) es la hemoglobina unida químicamente a la glucosa. La HbA1c, que se separa en la cromatografía de intercambio catiónico. La primera fracción que se separa, probablemente considerada hemoglobina A pura, se denominó HbA 0, y las siguientes fracciones se designaron HbA 1a, HbA 1b y HbA 1c, en su orden de elución. Las técnicas de separación mejoradas han llevado posteriormente al aislamiento de más subfracciones (6, 23).

En un informe de consenso de 2009, un Comité de Expertos Internacionales recomendó que se use un nivel de hemoglobina glucosilada (A1C) ≥ 6.5 por ciento para diagnosticar la diabetes, posteriormente confirmado por la Asociación Americana de Diabetes (ADA). La ADA identificó 5.7 a 6.4 por ciento, confirmado con una medición repetida de A1C, como un mayor riesgo de desarrollar diabetes (1, 23).

El ensayo A1C tiene varias ventajas sobre las pruebas de glucosa, incluida la mayor conveniencia del paciente (ya que no se requiere preparación especial o tiempo

para la prueba A1C) y la correlación de los niveles de A1C con la retinopatía. Sin embargo, debe usarse con precaución en ciertas poblaciones (1, 6)

Electroforesis capilar

La electroforesis capilar (CE) es un método de medición cuantitativo de laboratorio de hemoglobina. Se puede utilizar como una primera línea de pruebas de hemoglobinopatías, para el cribado neonatal primaria o como un método complementario para detectar y cuantificar anormal Hbs y para resolver resultados ambiguos de otro método a base de proteínas.

El CE se puede realizar en hemolizados de glóbulos rojos (RBC) de manchas de sangre seca, sangre del cordón umbilical o muestras de sangre completa, por lo que es potencialmente útil para la detección de recién nacidos. CE es comparable a HPLC en su resolución, capacidad de cuantificar Hbs de baja abundancia, falta de interferencia de proteínas modificadas postraduccionalmente (glicosilada), capacidad de automatizarse y velocidad (se pueden procesar múltiples muestras junto en unos minutos de tiempo de ejecución). Los ejemplos de métodos complementarios incluyen el uso de CE para resolver una Hb A falsamente elevada detectado en presencia de Hb S por HPLC o usando HPLC para resolver Hbs que caen en la misma ventana que Hb A por CE (12, 13).

CE es un tipo de electroforesis similar a la electroforesis en gel, pero utiliza un tampón líquido en lugar de un gel de agarosa para separar y cuantificar Hbs normales y anormales. Las variantes de Hb se separan por flujo electrosmótico utilizando capilares de sílice cargados negativamente y una corriente de alto voltaje. El trazado resultante se divide en 15 zonas en las que las Hbs normales y variantes se muestran como picos, que pueden cuantificarse (17).

Las desventajas de CE incluyen el costo, la necesidad de experiencia técnica y la separación incompleta de Hb S de Hb D (10).

Inmunoensayo de inhibición turbidimétrica

Es un método de intercambio catiónico destinada a la medición cuantitativa de HbA1c en hemolizados o muestras de sangre completa para ayudar a controlar el

control glucémico a largo plazo en personas con DM. Además, se puede utilizar para el diagnóstico de diabetes e identificar a las personas en riesgo de desarrollar diabetes (11-13).

La prueba se realiza con la preparación de la muestra de sangre completa se hemoliza con un reactivo que contiene detergente. El paso de hemolización puede realizarse automáticamente en el instrumento o manualmente usando reactivo de hemolización. La hemoglobina liberada en la muestra hemolizada se convierte en un derivado estable que se mide fotométricamente durante la fase de preincubación de la reacción inmunológica. La glucohemoglobina (HbA1c) en la muestra reacciona con el anticuerpo anti-HbA1c para formar complejos de antígeno-anticuerpo solubles. Al final, los polihaptenos en el reactivo reaccionan con el exceso de anticuerpos anti-HbA1c y forman un complejo de anticuerpos-polihapten insoluble. Este complejo se puede medir turbidimétricamente, cuanto mayor es la concentración de HbA1c, menor es la turbidez (9)(15).

2.3 Definición de términos básicos

Diabetes: Enfermedad metabólica caracterizada por aumento de glucosa en sangre de forma prolongada y una ausencia o deficiencia de la producción de la insulina (1).

Hemoglobina glicosilada: Hemoglobina unida químicamente a la glucosa (1).

Electroforesis capilar: Método de medición cuantitativo de laboratorio de hemoglobina (17).

Inmunoensayo de inhibición turbidimétrica: Método de intercambio catiónico destinada a la medición cuantitativa de HbA1c en hemolizados o muestras de sangre completa para ayudar a controlar el control glucémico a largo plazo en personas con DM (19).

Sensibilidad: Es la capacidad que tiene una prueba diagnóstica para detectar a los sujetos que tienen la condición buscada en una población. Una prueba con

elevada sensibilidad tendrá menos probabilidades de obtener falsos negativos (24, 25).

Especificidad: Es la capacidad que tiene una prueba de detectar los que no tienen la condición buscada en una población. Una prueba con elevada especificidad tendrá menos probabilidades de obtener falsos positivos (24, 25).

Valor predictivo positivo: Es la probabilidad de que, si la prueba es positiva, el sujeto evaluado corresponde a un verdadero positivo (24, 25).

Valor predictivo negativo: Es la probabilidad de que, si la prueba es negativa, el sujeto de la prueba corresponda a un verdadero negativo (24, 25).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

El método de inmunoensayo de inhibición turbidimétrica mide con mayor exactitud la hemoglobina glicosilada en paciente diabéticos del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, durante 2019.

Hipótesis específicas

Existe mayor efectividad, sensibilidad, especificidad, valor predictor positivo y valor predictor negativo del método de inmunoensayo de inhibición turbidimétrica.

Existe menor efectividad, sensibilidad, especificidad, valor predictor positivo y valor predictor negativo del método de electroforesis capilar

Existe una alta prevalencia de pacientes diabéticos del hospital.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Cualitativa	Presencia de órgano sexual	Nominal	Masculino Femenino	Historia clínica
Edad	Tiempo de vida desde su nacimiento	Cuantitativa	Años	Ordinal	1 a 110	Historia clínica
Diabetes	Enfermedad metabólica que se caracteriza por el aumento de glucosa en sangre por periodos prolongados	Cualitativa	Presencia de diabetes según los criterios de la ADA	Nominal	Diabetes tipo I Diabetes tipo II	Historia clínica
Hemoglobina glicosilada medida por inmunoensayo de inhibición turbimétrica	Presencia de niveles de hemoglobina glicosilada entre 4.8-5.9 mg/dl	Cualitativa	Mg/dl	Nominal	Sí No	Historia clínica
Hemoglobina glicosilada medida por electroforesis capilar	Presencia de niveles de hemoglobina glicosilada entre 4.6-6.05 mg/dl	Cualitativa	Mg/dl	Nominal	Sí No	Historia clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

El presente estudio será planteado como un estudio observacional,, analítico y transversal

4.2 Diseño muestral

Población universo

Los pacientes diabéticos que necesitan realizarse el examen de hemoglobina glicosilada y son atendidos por los diferentes servicios de un hospital.

Población de estudio

Los pacientes diabéticos que necesitan realizarse el examen de hemoglobina glicosilada por el servicio de Patología Clínica del Hospital Sabogal en el periodo 2019.

Tamaño de muestra

La razón de verosimilitud (likelihood ratios) (LR) será utilizada como medida de asociación, por lo que para detectar un LR por encima de 2.5, con la posibilidad de un error alfa de 5%y beta de 10%, potencia de 90%, contemplando una prevalencia de afectados de 25% en la muestra y FP 22%, se calcula un tamaño muestral de 111 casos, distribuido en 28 y 83 casos.

Muestreo

El muestreo será no probabilístico por conveniencia.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Paciente, a quien se le realiza un examen de hemoglobina glicosilada por los diferentes servicios de medicina y que serán analizados por el servicio de patología clínica del Hospital Sabogal – Essalud en el periodo 2019.

Pacientes con historia clínica disponible

Pacientes dispuestos a participar en el estudio

Pacientes mayores de 18 años

Criterios de exclusión

No se incluirá a gestantes, ya que la gestación podría presentarse como una variable distractora.

Pacientes a los que no se les puede realizar seguimiento en tiempo planteado.

Pacientes que fallecieron en sala de operaciones o en el seguimiento posterior planteado

Pacientes referidos de otro departamento del Perú, que no sea Lima.

4.3 Técnica y procedimiento de recolección de datos

Se plantea realizar revisar la base de datos de pacientes diabéticos del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante todo el 2019, que se realizaron una prueba de hemoglobina glicosilada, sea por inmunoensayo de inhibición turbidimétrica o electroforesis capilar con el instrumento de recolección de datos.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Como medida de resumen para los datos cualitativos, se utilizará el promedio. Para los datos cuantitativos se utilizará la media, la desviación estándar se utilizará para la variabilidad de la media. Para calcular la predictibilidad se utilizará tablas de contingencia y los valores de sensibilidad, especificad, valor predictivo positivo y negativo se hallarán utilizando las fórmulas correspondientes. Para hallar la relación entre las variables cualitativas se utilizará la Prueba de Chi cuadrado. Por último, para las variables de edad y sexo de los pacientes con y sin vía aérea difícil se utilizará la Prueba de T student. A las variables cuantitativas se les realizará la prueba de normalidad de Shapiro Wilk. Como valor estadísticamente significativo se utilizará el valor de p de $< 0,05$, calculando los correspondientes intervalos de

confianza del 95%. Finalmente, se utilizarán gráficos para visualizar las diferencias de precisión entre ambas escalas

4.5 Aspectos éticos

Se plantea que el presente proyecto de investigación respetará la confidencialidad de los participantes, al no mostrar datos que puedan revelar su identidad al público; tampoco se trasladaran los datos obtenidos a terceros ajenos a la investigación.

Para la credibilidad de los autores, se dispondrá una declaración jurada con firmas legalizado notarial.

Se respetará la privacidad del paciente al mantenerlos anónimos ya que se eliminará el nombre, número de historia clínica, DNI o cualquier otro dato que pueda revelar su identidad antes, durante y después del proyecto.

No es necesario describir los planes para difundir las enmiendas importantes introducidas en el protocolo, puesto que no se realizarán modificaciones en los criterios de selección, en las variables de resultados, en el análisis, ni a las partes pertinentes ya sean, investigadores, comité de ética o junta de revisión institucional, participantes, revistas biomédicas, etc.

Los autores del presente proyecto obtendrán el consentimiento informado del Director de la Unidad de Estadística del Hospital Sabogal, para la recolección de datos de por medio de las historias clínicas de los pacientes.

El interés de los investigadores principales es determinar y aportar conocimientos a los médicos, que realicen estas operaciones para poder mejorar la calidad de vida de los pacientes posoperados. Se declara no presentar ningún conflicto de intereses. Se plantea difundir los resultados obtenidos en una revista médica para comunicar los resultados a los participantes, profesionales de salud, público y otros.

Este tipo de estudio no presenta conflictos de interés ni éticos, pues se respetará la confidencialidad de los pacientes. Por estas razones, y al no encontrarse otros impedimentos, se concluye que este es un trabajo viable.

CRONOGRAMA

Pasos	2020-2021											
	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
Redacción final del proyecto de investigación	X											
Aprobación del proyecto de investigación		X										
Recolección de datos			X	X	X							
Procesamiento y análisis de datos						X	X					
Elaboración del informe								X	X			
Correcciones del trabajo de investigación										X		
Aprobación del trabajo de investigación											X	
Publicación del artículo científico												X

PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	400.00
Adquisición de software	900.00
Internet	300.00
Impresiones	400.00
Logística	600.00
Traslados	1000.00
TOTAL	3600.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Standards of medical care in diabetes - 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(1).
2. Carrillo M, Bernabe A. Diabetes Mellitus tipo 2 en Perú: una revisión sistemática sobre la prevalencia e incidencia en población general. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2019;36(1):26–36.
3. Jimenez JT, Palacios M, Cañete F, Barriocanal LA, Medina U, Figueredo R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and associated cardiovascular risk factors in an adult urban population in Perú. *Diabet Med*. 2007;15(4):90–4.
4. Classification and diagnosis of diabetes. *Am Diabetes Assoc*. 2017;40(January):S11–24.
5. Wenyng Y, Juming L, Jianping W, Weiping J, Linong J, Jianzhong X, et al. Prevalence of Diabetes among Men and Women in China. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2425–6.
6. Cowie CC, Rust KF, Ford ES, Eberhardt MS, Byrd-Holt DD, Li C, et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006. *Diabetes Care*. 2009;32(2):287–94.
7. Aksungar FB, Serteser M, Coşkun A, Ünsal I. A comparison between turbidimetric inhibition immunoassay and capillary electrophoresis in glycated hemoglobin (HbA1c) measurement. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(8):191–3.
8. Chang J, Hoke C, Ettinger B, Penerian G. Evaluation and interference study of hemoglobin A(1c) measured by turbidimetric inhibition immunoassay. *Am J Clin Pathol*. 2016;109(3):274–8.
9. Sriwimol W, Choosongsang P, Choosongsang P, Treerut P, Muenniam B, Makkong P, et al. Strong correlation and high comparability of capillary electrophoresis and three different methods for HbA1c measurement in a population without hemoglobinopathy. *Scand J Clin Lab Invest [Internet]*. 2019;0(0):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1080/00365513.2019.1703213>
10. Klingenberg O, Furuset T, Hestbråten CR, Hallberg MH, Steiro A, Orset IR, et al. HbA1c analysis by capillary electrophoresis–comparison with chromatography and an immunological method. *Scand J Clin Lab Invest [Internet]*. 2017;77(6):458–64. Available from: <https://doi.org/10.1080/00365513.2017.1338747>

11. Wen DM, Xu SN, Wang WJ, Zhang XM, Suo MH, Zhang DC. Evaluation of the Interference of Hemoglobin Variant J-Bangkok on Glycated Hemoglobin (HbA1c) Measurement by Five Different Methods. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017;125(10):655–60.
12. Orts JA, Zúñiga Á, Bello Y, Fabregat AB, Vicente AI. Hb A1c Determination by Capillary Electrophoresis is an Efficient Method for Detecting β -Thalassemias and Hemoglobin Variants. *Hemoglobin*. 2016;40(5):335–40.
13. Zhang XM, Wen DM, Xu SN, Suo MH, Chen YQ. Effects of hemoglobin variants HbJ Bangkok, HbE, HbG Taipei, and HbH on analysis of glycated hemoglobin via ion-exchange high-performance liquid chromatography. *J Clin Lab Anal*. 2018;32(1):1–7.
14. Herpol M, Lanckmans K, Van Neyghem S, Clement P, Crevits S, De Crem K, et al. Evaluation of the Sebia Capillarys 3 Tera and the Bio-Rad D-100 systems for the measurement of hemoglobin A1c. *Am J Clin Pathol*. 2016;146(1):67–77.
15. Dolscheid-Pommerich RC, Kirchner S, Weigel C, Eichhorn L, Conrad R, Stoffel-Wagner B, et al. Impact of carbamylation on three different methods, HPLC, capillary electrophoresis and TINIA of measuring HbA1c levels in patients with kidney disease. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2015;108(1):15–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2015.01.034>
16. Zhao Z, Basilio J, Hanson S, Little RR, Sumner AE, Sacks DB. Evaluation of hemoglobin A1c measurement by Capillarys 2 electrophoresis for detection of abnormal glucose tolerance in African immigrants to the United States. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2015;446:54–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.03.025>
17. Dessi M, Pieri M, Pignalosa S, Martino FG, Zenobi R. Performances of capillary electrophoresis and HPLC methods in HbA1c determination: Diagnostic accuracy in HbS and HbD-Iran variants' presence. *J Clin Lab Anal*. 2015;29(1):57–60.
18. Ji L, Yu J, Zhou Y, Xia Y, Xu A, Li W, et al. Erroneous HbA1c measurements in the presence of β -thalassemia and common Chinese hemoglobin variants. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(9):1451–8.
19. Genc S, Omer B, Ayca-Ustyoel E, Ince N, Bal F, Gurdol F. Evaluation of

- Turbidimetric Inhibition Immunoassay (TINIA) and HPLC Methods for Glycated Haemoglobin Determination. *J Clin Lab Anal.* 2012;26(6):481–5.
20. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Ai E. Prevalence of Obesity, Diabetes, and Obesity-Related Health Risk Factors. *Jama.* 2003;289(1):76–9.
 21. Katon, J. W, Rutter C, Simon G, Lin EH, Ludman E, et al. The Association of Comorbid Depression With Mortality in Patients With Type 2. *Diabetes Care.* 2005;28(11):2668–72.
 22. Tunceli K, Bradley CJ, Nerenz D, Williams LK, Pladevall M, Lafata JE. The impact of diabetes on employment and work productivity. *Diabetes Care.* 2005;28(11):2662–2667.
 23. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010;33(1).
 24. Sebastián Bravo-Grau D, Pablo Cruz JQ. Estudios de exactitud diagnóstica: Herramientas para su Interpretación Diagnostic accuracy studies: Tools for its Interpretation. *Rev Chil Radiol año.* 2015;21(4):158–64.
 25. Huerta-Iga FM. Pruebas diagnósticas. *Rev Gastroenterol México.* 2012;77:4–6.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Titulo	Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p style="text-align: center;">PRECISIÓN DEL MÉTODO INMUNOENSAYO DE INHIBICIÓN TURBIDIMÉTRICA VERSUS ELECTROFORESIS CAPILAR COMO DETECTOR DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN 2019</p>	<p>¿Cuál es el método que mide con mayor precisión la hemoglobina glicosilada (inmunoensayo de inhibición turbidimétrica y electroforesis capilar) en paciente diabéticos en el Hospital Sabogal – Essalud 2019?</p>	<p>Objetivo general Determinar que método que mide con mayor precisión la hemoglobina glicosilada (inmunoensayo de inhibición turbidimétrica y electroforesis capilar) en paciente diabéticos en el Hospital Sabogal – Essalud 2019</p> <p>Objetivos específicos Determinar la efectividad, sensibilidad, especificidad, valor predictor positivo y valor predictor negativo del inmunoensayo de inhibición turbidimétrica Determinar la efectividad, sensibilidad, especificidad, valor predictor positivo y valor predictor negativo de la electroforesis capilar Determinar la prevalencia de pacientes diabéticos del Hospital Sabogal.</p>	<p>Hipótesis principal El método de inmunoensayo de inhibición turbidimétrica mide con mayor exactitud la hemoglobina glicosilada en paciente diabéticos en el Hospital Sabogal – Essalud 2019.</p> <p>Hipótesis específicas Existe mayor efectividad, sensibilidad, especificidad, valor predictor positivo y valor predictor negativo del método de inmunoensayo de inhibición turbidimétrica. Existe menor efectividad, sensibilidad, especificidad, valor predictor positivo y valor predictor negativo del método de electroforesis capilar Existe una alta prevalencia de pacientes diabéticos en el Hospital Sabogal 2019.</p>	<p>El estudio está planteado como un estudio cuantitativo, observacional, correlacional, retrospectivo y descriptivo. Se busca comparar y analizar los métodos cuantitativos de medición de hemoglobina glicosilada en el Hospital Sabogal – Essalud.</p>	<p>Población de estudio Los pacientes diabéticos que son atendidos por los diferentes servicios del Hospital Sabogal – Essalud en el periodo 2019. Procesamiento y análisis de datos</p> <p>Como medida de resumen para los datos cualitativos se utilizará el promedio. Para los datos cuantitativos se utilizará la media, la desviación estándar se utilizará para la variabilidad de la media. Para calcular la predictibilidad se utilizará tablas de contingencia y los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo se hallarán utilizando las fórmulas correspondientes. Para hallar la relación entre las variables cualitativas se utilizará la Prueba de Chi cuadrado. Por último, para las variables de edad y sexo de los pacientes con y sin vía aérea difícil se utilizará la Prueba de T Student. A las variables cuantitativas se les realizará la prueba de normalidad de Shapiro Wilk.</p>	<p>Ficha de recolección de datos.</p>

					<p>Como valor estadísticamente significativo se utilizará el valor de $p < 0,05$, calculando los correspondientes intervalos de confianza del 95%. Finalmente, se utilizarán gráficos para visualizar las diferencias de precisión entre ambas escalas.</p>	
--	--	--	--	--	---	--

2. Instrumento de recolección de datos

IDENTIFICACIÓN DE LA INSTITUCIÓN	
INSTITUCIÓN	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren
INVESTIGADORES	Cuadros Tito, Carmen Sofía
PATOLOGÍA CLÍNICA	

Edad: ____ años

Sexo: femenino__ masculino __

Diabetes: tipo 1__ tipo 2__

Hemoglobina glicosilada medida por inmunoensayo por inhibición turbidimétrica:

4.8-5.9 mg/dl: Sí __no__

Hemoglobina glicosilada medida por electroforesis capilar:

4.6-5.0 mg/dl: Sí __no__