



Valores de referencia para Hemoglobina Glicosilada en niños sanos, entre junio y octubre del 2004 Hospital Nacional de Niños

Edgar Zumbado¹, Leyla Sandí¹, Liliana Vega¹ y Débora Chaverri¹

Introducción

La diabetes mellitus es un grupo de desórdenes en el metabolismo de los carbohidratos que tienen como denominador común la hiper glicemia, la cual resulta de la incapacidad del cuerpo para usar la glucosa como fuente energía (2,3,8). A nivel mundial, se estima que existen al menos 170 millones de diabéticos (18 millones en Estados Unidos), de los cuales casi una tercera parte no han sido diagnosticados aún (1). Para el año 2030 se espera que ese valor se haya incrementado hasta 366 millones, con un crecimiento del 150% en los países en vías de desarrollo (1). Estas cifras, ya de por sí alarmantes, son agravadas por el hecho que la diabetes es una enfermedad crónica y silenciosa que conlleva una serie de complicaciones, tales como retinopatía, fallo renal, neuropatías, aterosclerosis, gangrenas y enfermedad coronaria (1,3).

Todos estos aspectos hacen que el diagnóstico temprano y el manejo del paciente sean de suma importancia, con el fin de evitar las complicaciones antes mencionadas. En cuanto a este último aspecto, se debe mantener los niveles de glucosa sanguínea lo más cercano posible a los valores normales, por lo que el monitoreo de dichos niveles en el paciente es indispensable. Esto se realiza con la glicemia en ayunas, la cual brinda información de la condición inmediata del paciente y principalmente con la hemoglobina glicosilada, pues esta representa un índice aproximado de la concentración promedio de glucosa en los últimos 120 días. De esta manera, la hemoglobina glicosilada permite realizar un monitoreo de los niveles de glucosa del paciente en el tiempo, lo cual permite dar un mejor seguimiento del control metabólico del mismo (2,8). Sin embargo, para que este monitoreo sea fidedigno, es importante contar con valores de referencia, tanto de pacientes normales, como de pacientes diabéticos bien controlados y no controlados, propios de la población del país o región en cuestión y no únicamente con los valores que reportan las distintas casas comerciales.

En el presente estudio se pretende establecer los valores normales para la hemoglobina glicosilada en niños costarricenses que no presenten compromiso en el metabolismo de la glucosa y se utilizará muestras de pacientes que asistieron al Hospital Nacional de Niños durante el año 2004.

1. Laboratorio Clínico, División de Bioquímica, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", Caja Costarricense de Seguro Social, San José, Costa Rica.
Correo electrónico: ezumbador@hnn.sa.cr





Materiales y métodos

Área de estudio

Estudio realizado en la Sección de Bioquímica del Laboratorio Clínico del Hospital Nacional de Niños, durante los meses de junio a octubre del 2004.

Materiales

- Equipo D-10™ para análisis de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) perteneciente a la casa Bio-Rad (ver anexo1).
- Tubos con EDTA
- Lancetas

Métodos

Selección de los individuos referencia

Los individuos fueron seleccionados a partir de pacientes que asistieron a la consulta externa del Hospital Nacional de Niños en los meses comprendidos entre junio y octubre del 2004. Se incluyó en el estudio pacientes de ambos sexos, con edades entre los 5 meses y los 14 años de edad.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes diabéticos, con tolerancia disminuida a la glucosa, pacientes con otras endocrinopatías.
2. Pacientes onco hematológicos.
3. Pacientes con traumatismos severos.
4. Pacientes con desórdenes auto inmunes.
5. Pacientes con enfermedades genéticas y congénitas.
6. Pacientes que reciban tratamiento con alguna de las siguientes drogas: (9)
 - Vacor
 - Pentamidina
 - Glucocorticoides
 - Hormonas tiroideas
 - Diazoxida
 - Antagonistas beta adrenérgicos
 - Tiazidas
 - Fenitoína
 - Interferón alfa



Obtención de la muestra y procesamiento

1. De acuerdo a las instrucciones establecidas por el fabricante en el manual del usuario (2), se utiliza sangre total con EDTA como anticoagulante.
2. Las muestras serán analizadas en el equipo debidamente calibrado, siguiendo las instrucciones del manual del usuario (2).
3. Se archiva reporte emitido por el equipo.

Análisis de los resultados (3, 4, 5)

1. Resultados se tabulan en la hoja electrónica Excel y en el programa estadístico SPSS.
2. Se realiza un histograma de frecuencias con el fin de determinar datos erróneos, valores aberrantes, distribuciones bimodales o polimodales y forma de la distribución.
3. Se realizan pruebas de ajuste con el fin de determinar si los datos presentan distribución gaussiana.
 - a. Gráfico cuantiles reales y teóricos de una distribución normal (Q-Q) y gráfico de desviación de la normalidad.
 - b. Cálculo de coeficientes de asimetría (skewness) y coeficiente de curtosis.
 - c. Aplicación de las pruebas de Anderson Darling y Shapiro Wilk mediante el programa Analyse it™ y SPSS.
4. Selección del método para estimar los valores de referencia, dependiendo de la presencia de distribución normal de los datos.
5. Estimación de los valores de referencia y el respectivo intervalo de confianza.

Resultados

Durante el periodo de estudio, se recolectó información de 120 pacientes en total, todos ellos con edades comprendidas entre los 5 meses y los 14,5 años. En la tabla 1 se presenta la distribución de los pacientes clasificados según el diagnóstico.

En la tabla 2 se presenta la distribución de frecuencia de los datos. Se grafica el histograma de frecuencias (gráfico 1), se hace una inspección visual del mismo, con el fin de encontrar valores aberrantes. Se aplicó la prueba del internado de Dixon para el valor de 6,2 y para el valor de 4,3. En ambos casos no se confirma la presencia de valor aberrante y se mantienen los datos.

No se evidencian comportamientos bimodales en la inspección visual del histograma (gráfico 1).

Con un nivel de significancia de 0,05 no se encuentra diferencia





estadísticamente significativa entre los datos hemoglobina glicosilada entre hombres y mujeres.

Con el fin de hacer la determinación estadística de los valores de referencia, se utilizaron pruebas de ajuste para evaluar la gaussianidad de los datos.

Se realizó un gráfico de cuantiles reales y teóricos de una distribución normal y un gráfico de desviación de la normalidad (gráficos 2 y 3).

Cuadro N° 1
Distribución de los individuos de referencia para
hemoglobina glicosilada según diagnóstico

Diagnóstico	Número de individuos
Preoperatorios (cirugía general, ortopedia)	43
Dolor abdominal	12
Fiebre	8
Insuficiencias respiratorias	6
Mielomeningocele	5
Control	5
Epistaxis	4
Baja talla	4
Eneuresis	3
Traumas	3
Infección del Tracto Urinario	3
Microhematuria	2
DAR	2
Anemia	2
Cefaleas	2
Vómitos	2
Fracturas	2
Parálisis cerebral	1
Sibilancias	1
Irritabilidad	1
Hernia inguinal	1
Hemoptisis	1
Exema	1
RGE	1
Angiostrongiloidosis	1
Litiasis	1
Macrohematuria	1
Coxalgia	1
Cuerpo extraño en oído	1





Cuadro N° 2
Distribución de frecuencias para la valores de hemoglobina glicosilada
en pacientes pediátricos sanos del Hospital Nacional de Niños
junio a octubre del 2004

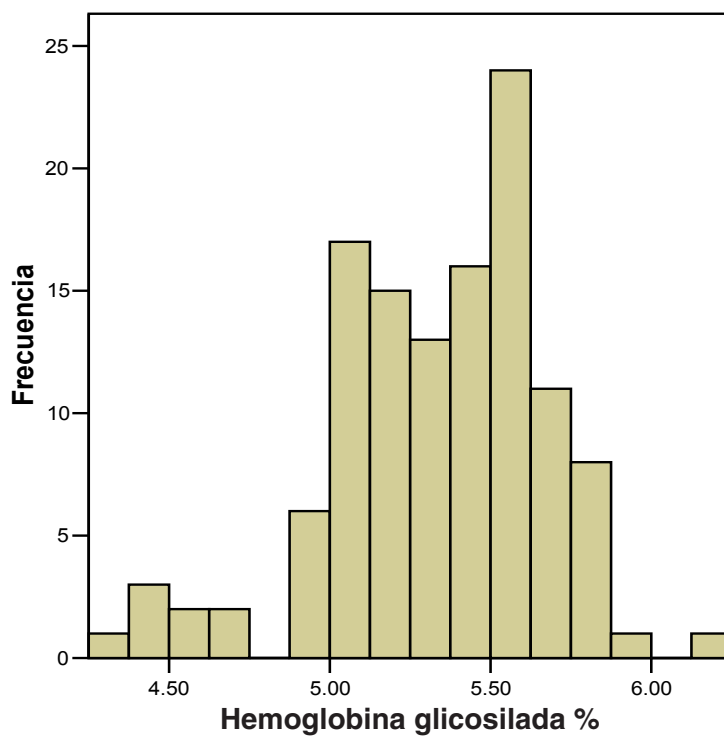
Valor	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
4,30	1	0,8	0,8
4,40	3	2,5	3,3
4,60	2	1,7	5,0
4,70	2	1,7	6,7
4,90	6	5,0	11,7
5,00	6	5,0	16,7
5,10	11	9,2	25,8
5,20	15	12,5	38,3
5,30	13	10,8	49,2
5,40	16	13,3	62,5
5,50	12	10,0	72,5
5,60	12	10,0	82,5
5,70	11	9,2	91,7
5,80	8	6,7	98,3
5,90	1	0,8	99,2
6,20	1	0,8	100,0
Total	120	100,0	





Gráfico N° 1

Histograma de frecuencia para los valores de hemoglobina glicosilada de niños sanos del Hospital Nacional de Niños de Costa Rica de junio a octubre del 2004



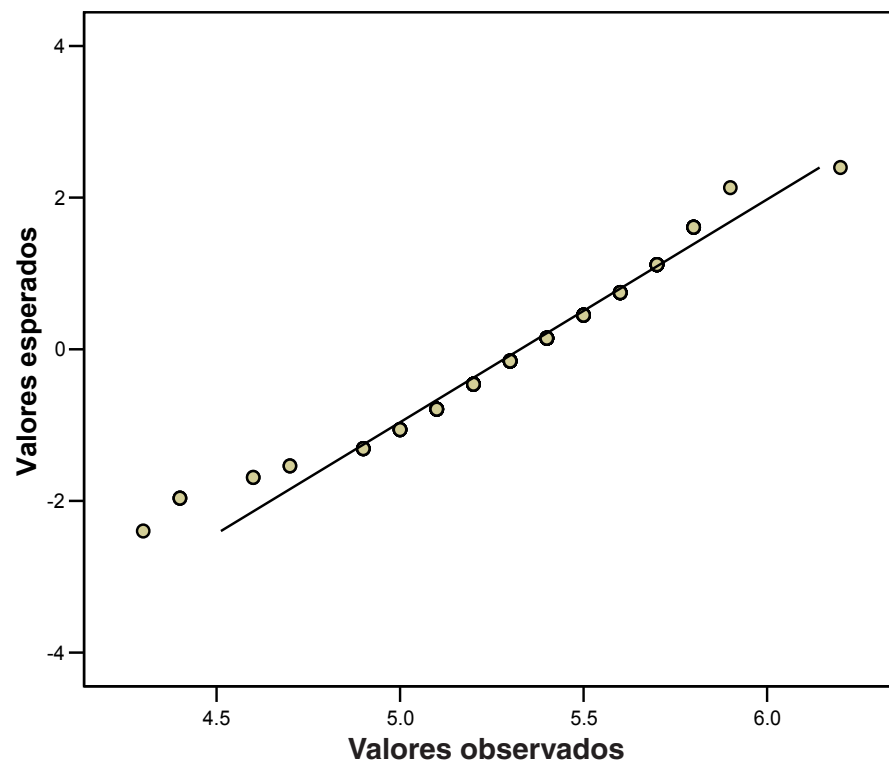
Fuente: División de Bioquímica y Química Clínica, Hospital Nacional de Niños, 2004.





Gráfico N° 2

Gráfico Q-Q para hemoglobina glicosilada en niños sanos del Hospital Nacional de Niños de Costa Rica, en el periodo de junio a octubre del 2004



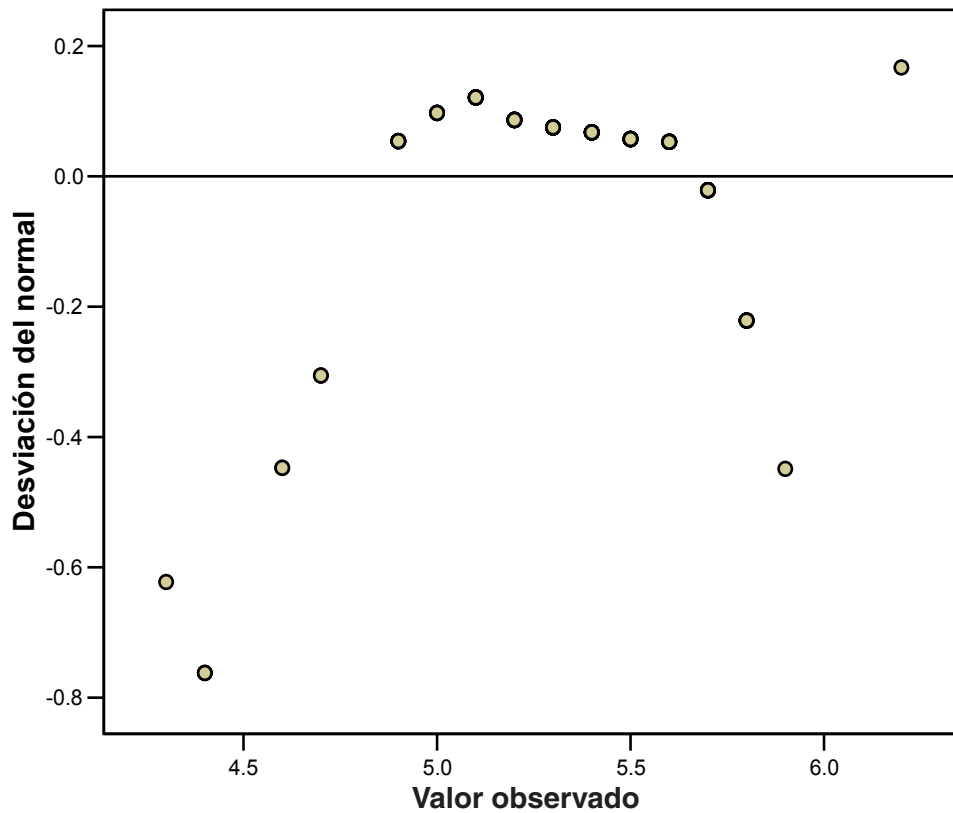
Fuente: División de Bioquímica y Química Clínica, Hospital Nacional de Niños, 2004.





Gráfico N° 3

Desvío de la distribución normal para valores de hemoglobina glicosilada en niños sanos del Hospital Nacional de Niños de Costa Rica en el período de junio a octubre del 2004



Fuente: División de Bioquímica y Química Clínica, Hospital Nacional de Niños, 2004.

Pruebas analíticas de ajuste para evaluación de la normalidad de los datos (4,5).

1. **Coefficiente de curtosis.** Se obtiene un valor de 0,800 con un error de 0,438. No se rechaza la hipótesis de gaussianidad.
2. **Coefficiente de asimetría.** Se obtiene un valor de -0,652 con un error de 0,221. Se rechaza la hipótesis de gaussianidad con un nivel de significancia de 0.05.
3. **Prueba de Anderson – Darling.** Se obtiene el estadístico mediante el programa Analyse-it™:





	Coefficiente	P
Anderson-Darling	1,2975	0,0023

Se rechaza la hipótesis de gaussianidad con un nivel de significancia de 0.05.

4. **Prueba de Shapiro Wilk.** Se obtiene el estadístico mediante el programa Analyse-it™:

	Coefficiente	P
Shapiro-Wilk	0,9596	0,0012

Se rechaza la hipótesis de gaussianidad con un nivel de significancia de 0.05, por lo que al rechazarse esta hipótesis se procede a establecer el intervalo de referencia mediante el método no paramétrico de los rangos numéricos utilizando los fractiles 0,025 y 0,975, es decir el 95% central, mediante el programa Analyse-it™: se obtiene que los valores de referencia van de 4,4 a 5,8 % con un intervalo de confianza ($\beta = 0,90$) de 4,3% a 4,7% para el valor bajo y de 5,8% a 6,20% para el valor alto.

Discusión

La interpretación de datos de laboratorio es un caso de toma de decisiones por comparación (3). De esta manera, es necesaria la existencia de valores de referencia para cada uno de los parámetros medidos en química clínica, no solamente para individuos sanos, sino para pacientes con ciertas enfermedades. El médico los utiliza como ayuda en el discernimiento de la presencia o ausencia de determinada enfermedad en un individuo o para el seguimiento y control de la misma (3).

Para que las comparaciones sean válidas, hay ciertas condiciones que se deben cumplir (3):

1. Los grupos de individuos de referencia deben ser claramente definidos.
2. El paciente examinado debe ser lo más parecido posible a los individuos de referencia (edad, sexo).
3. Las condiciones en las que se obtienen y procesan las muestras deben ser conocidas.

La segunda condición implica que se usen valores de referencia propios de la población en la cual se encuentra el laboratorio. En el caso de la hemoglobina glicosilada, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) publicó una serie de





recomendaciones, en las cuales se establece que es responsabilidad de los laboratorios el determinar los valores de referencia de hemoglobina glicosilada en pacientes no diabéticos pertenecientes a su población (8). En Costa Rica se han realizado los estudios de Fulcado et al, Jiménez y Ruiz y un trabajo de graduación en microbiología de Quirós (6,7,10). No obstante, en nuestro país no se cuenta con un estudio en el cual se hayan determinado los valores de hemoglobina glicosilada en niños, de manera que se utilizan los valores reportados por las casas comerciales. Por esta razón, se decide realizar este estudio, cuyos resultados vendrían a subsanar este vacío que genera el no contar con los valores propios de la población pediátrica y de esta manera cumplir con la recomendación de la ADA.

El establecimiento de valores de referencia es un proceso que requiere que se escojan adecuadamente los individuos que van a ser usados, de manera que existan criterios de selección que permitan excluir personas que presentan enfermedades o condiciones que alteran los valores del parámetro deseado (3). Debido a limitaciones presupuestarias, la selección de los individuos se realizó por un método indirecto (se seleccionan los pacientes que no presenten algún criterio de exclusión), el cual puede introducir sesgos, puesto que solo se analizaron muestras de pacientes pediátricos que hayan asistido a la consulta externa del Hospital Nacional de Niños en el periodo indicado. De esta manera, los resultados del estudio están limitados al Hospital Nacional de Niños y la metodología de medición utilizada.

Los criterios de exclusión utilizados tienen como fin eliminar pacientes que presentan alteraciones en los valores de hemoglobina glicosilada. Se escogió una edad mínima de 5 meses, con el fin de reducir el efecto interferente que tiene la hemoglobina fetal, puesto que el análisis de hemoglobina glicosilada por medio del D-10™ no se ve afectado por valores de hemoglobina fetal menores al 10% (2) y a esta edad su concentración ya ha disminuido por debajo de ese valor.

Una vez que se obtienen los datos es necesario eliminar posibles valores aberrantes y determinar la presencia de comportamientos bimodales. El histograma de frecuencias para los datos de la hemoglobina glicosilada muestra como los datos obtenidos no presentan ninguna de estas condiciones (4).

Se utilizaron pruebas de ajuste para evaluar la gaussianidad de los datos. Esto es de vital importancia pues determina si para el cálculo de los valores se utilizarán métodos paramétricos (en caso de distribución gaussiana) o métodos no paramétricos (para distribuciones no gaussianas). La mayor parte de los parámetros de química clínica presentan distribuciones no gaussianas (3). En el gráfico de cuantiles reales y teóricos de una distribución (gráfico 2) se puede ver como principalmente los datos de las colas se salen de la línea que indica los valores esperados para una distribución normal. En el gráfico de desviación de la normalidad (gráfico 3) se da una mayor visualización del desvío de los datos de HbA_{1c} con respecto a la distribución gaussiana. No obstante, la interpretación de estos gráficos puede dificultarse o dar cabida a la subjetividad. Debido a esto, se



prefiere el uso de pruebas analíticas de ajuste para evaluación de la normalidad de los datos. Como se puede apreciar en la sección de resultados, la distribución de los datos no es gaussiana, por lo cual se calcularon los intervalos de referencia mediante el método no paramétrico de los rangos numéricos. La utilización de un método paramétrico introduciría un sesgo importante.

Como conclusiones finales, podemos mencionar que los valores de hemoglobina glicosilada en los pacientes pediátricos analizados no siguen una distribución gaussiana, no existe diferencia estadísticamente significativa en los valores de hemoglobina glicosilada entre hombres y mujeres y los valores de referencia para la hemoglobina glicosilada en niños son 4,4 a 5,8%, con un intervalo de confianza ($\beta = 0,90$) de 4,3% a 4,7% para el valor bajo y de 5,8% a 6,20% para el valor alto.

Bibliografía

1. American Diabetes Association. 2004. En: <http://www.diabetes.org/about-diabetes.jsp>.
2. Bio-Rad. D-10™ Hemoglobin A_{1c} Program. Instruction Manual. 2002.
3. Burtis C. & Aswood E., ed. Tietz Fundamentals of clinical chemistry. Philadelphia: 4 ed. 182-192, 351-375 W.B. Saunders company, 1996.
4. Daniel W. Biostatistics: a foundation for analysis in the health sciences. Toronto: 3ed. 336-367 John Wiley & Sons, 1974.
5. Engineering Statistics Handbook. 2004 NIST/SEMATECH e-Handbook of Statistical Methods. En: <http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/>.
6. Fuscaldo C., et al. La calidad de control del paciente diabético en Costa Rica. AMC. 2000; 42:205.
7. Jiménez M. & Ruiz L. Niveles de glicemia y de hemoglobina glicosilada en un grupo de pacientes diabéticos tipo II de la Península de Guanacaste, Costa Rica. Rev. Costarric. Cienc. Méd. 2002; 23(3-4)133-44.
8. John G., ed. Monitoring Glycaemic Control in the Diabetic Patient. London: Excerpta Medica Publications, 2002.
9. Mayfield, J. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: New Criteria. American Academy of Family Physicians. 1998. En: <http://www.aafp.org/afp/981015ap/mayfield.html>
10. Quirós C. Intervalos de referencia para HbA_{1c} en pacientes diabéticos del Hospital México por la metodología HPLC en el equipo Vatiant II HbA_{1c}®. Trabajo final de graduación Lic. en microbiología y química clínica. Universidad de Costa Rica, Facultad de Microbiología. 2003.

