

DOI: <https://doi.org/10.23857/fipcaec.v7i4>

Immunocromatografía cuantitativa y cromatografía líquida de alta sensibilidad en la detección de hemoglobina glicosilada (HbA1c)

Quantitative immunochromatography and high-sensitivity liquid chromatography for the detection of glycosylated hemoglobin (HbA1c)

Imunocromatografia quantitativa e cromatografia líquida de alta sensibilidade para detecção de hemoglobina glicosilada (HbA1c)

Olga Cecilia Tigrero-Martínez^I
Tigrero-olga3530@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0001-8355-1323>

Ruth Moreira^{II}
Ruth.movi@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-0429-390X>

Correspondencia: Tigrero-olga3530@unesum.edu.ec

* **Recepción:** 22/09/2022 * **Aceptación:** 12/10/2022 * **Publicación:** 19/11/2022

1. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Instituto de Posgrado, Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Jipijapa, Ecuador.
2. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Instituto de Posgrado, Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Jipijapa, Ecuador.

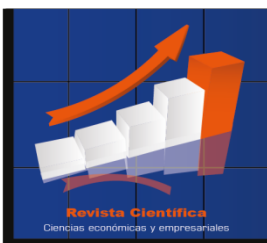
Resumen

El artículo posee como objetivo principal comparar la aplicación de las técnicas Inmunocromatografía cuantitativa y cromatografía líquida de alta sensibilidad en la medición de hemoglobina glicosilada (HbA1c) para el diagnóstico de la diabetes, a través de un análisis de correlación. La estrategia metodológica que se aplicó consiste en una revisión bibliográfica basada en publicaciones indexadas en bases de datos y buscadores científicos tales como: Pubmed, Redalyc, Scielo, etc. Seleccionados bajo criterios de inclusión con el uso de palabras claves en concordancia con la temática del estudio. Se escogieron 18 artículos de los últimos siete años publicados en español e inglés. Los resultados de los estudios evidencian consistentemente una buena correlación y precisión entre los resultados obtenidos por las dos técnicas. Dichos hallazgos abren las puertas a futuras investigaciones que permitan consistentemente, el uso de la técnica de inmunocromatografía por ser una técnica económica y de fácil implementación. Existe grandes expectativas en ambos procedimientos, aunque la evidencia del estudio deja demostrado que la inmunocromatografía es menos costosa en tiempo y en recursos. Si embargo, algunos resultados basados en postulados científicos controversiales entre autores, por lo cual se debería seguir investigando acerca del tema.

Palabras clave: Inmunocromatografía cuantitativa; Cromatografía líquida; Alta sensibilidad; Hemoglobina glucosilada HbA1c.

Abstract

The article's main objective is to compare the application of quantitative immunochromatography and high-sensitivity liquid chromatography techniques in the measurement of glycosylated hemoglobin (HbA1c) for the diagnosis of diabetes, through a correlation analysis. The methodological strategy that was applied consists of a bibliographic review based on publications indexed in databases and scientific search engines such as: Pubmed, Redalyc, Scielo, etc. Selected under inclusion criteria with the use of keywords in accordance with the theme of the study. Eighteen articles from the last seven years published in Spanish and English were chosen. The results of the studies consistently show a good correlation and precision between the results obtained by the two techniques. These findings open the doors to future research that consistently allows the use of the immunochromatography technique as it is an economic technique and easy to



implement. There are great expectations in both procedures, although the evidence from the study shows that immunochromatography is less expensive in time and resources. However, some results based on scientific postulates are controversial among authors, for which reason further research on the subject should be carried out.

Keywords: Quantitative immunochromatography; liquid chromatography; High sensitivity; Glycosylated hemoglobin HbA1c.

Resumo

O objetivo principal do artigo é comparar a aplicação das técnicas de imunocromatografia quantitativa e cromatografia líquida de alta sensibilidade na dosagem de hemoglobina glicosilada (HbA1c) para o diagnóstico de diabetes, por meio de uma análise de correlação. A estratégia metodológica aplicada consiste em uma revisão bibliográfica baseada em publicações indexadas em bases de dados e buscadores científicos como: Pubmed, Redalyc, Scielo, etc. Seleccionados segundo critérios de inclusão com uso de palavras-chave de acordo com a temática do estudo. Foram escolhidos 18 artigos dos últimos sete anos publicados em espanhol e inglês. Os resultados dos estudos mostram consistentemente uma boa correlação e precisão entre os resultados obtidos pelas duas técnicas. Esses achados abrem portas para pesquisas futuras que permitam consistentemente o uso da técnica de imunocromatografia por ser uma técnica econômica e de fácil implementação. Há grandes expectativas em ambos os procedimentos, embora as evidências do estudo mostrem que a imunocromatografia é menos dispendiosa em tempo e recursos. No entanto, alguns resultados baseados em postulados científicos são controversos entre os autores, motivo pelo qual novas pesquisas sobre o assunto devem ser realizadas.

Palavras-chave: Imunocromatografia quantitativa; cromatografia líquida; Alta sensibilidade; Hemoglobina glicosilada HbA1c.

Introducción

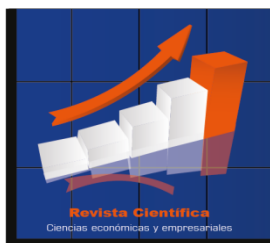
La hemoglobina glicosilada (HbA1c) se conoce como un biomarcador estándar que se utiliza en la medición de la concentración del promedio de la glucosa a mediano plazo, en el diagnóstico y control de la diabetes (Shajaripour et al., 2019). El incremento de las concentraciones de glucosa

en la sangre tiene lugar en la hemoglobina glucosilada, al funcionar esta como un biomarcador, ayuda en la detección de la diabetes. La diabetes es una patología crónica que se manifiesta en la persona, cuando el páncreas no logra secretar suficiente insulina, o cuando el organismo no la usa eficazmente, siendo la insulina, aquella hormona que se encarga de regular la concentración de glucosa en la sangre, cuando esta se eleva se le denomina hiperglucemia (Organización Mundial de la Salud, 2021).

Para poder diagnosticar esta enfermedad se deben hacer un conjunto de pruebas en sangre, una de ellas es, el análisis de HbA1c que mide la cantidad de azúcar acumulada en la sangre (glucosa) en un tiempo promedio de 3 meses (MedlinePlus Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU., 2021). La prueba HbA1c, se puede realizar aplicando diversos métodos existentes en la actualidad, aunque, son muchas las que se utilizan en el mundo se ha logrado estandarizar de alguna manera las mediciones de HbA 1c para ser adoptados en todo el mundo por los fabricantes de equipos para análisis de HbA 1c y para los laboratorios clínicos.

Los estudios y ensayos para poder implementar un sistema de referencia que permita estandarizar internacionalmente las mediciones de HbA 1c /glucohemoglobina, se dieron a partir de 1990 por parte de la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC), debido a la constante variación de los resultados analíticos e informes de control de calidad entre métodos y laboratorios. De esta manera los resultados de estos ensayos se convertirían en la base de la red de laboratorio de referencia para HbA 1c, desarrollando un estándar primario y un método de referencia para uso mundial en la medición de HbA. Entre 1994 y 1995 se inició la promoción de estandarización de este tipo de análisis, adoptando estas recomendaciones se logró mejoras en los resultados de aspectos analíticos para HbA 1c y a su vez se resaltó la importancia clínica de la HbA 1c. En la actualidad los estándares de referencia y los métodos estandarizados son de uso generalizado a nivel mundial (Penttilä et al., 2016).

En América Latina las pruebas de diagnóstico aceptables para la detección incluyen glucosa en sangre aleatoria y glucosa en ayunas, prueba de tolerancia oral a la glucosa, así como A1c ajustada a los parámetros del Programa Nacional de Estándares de Glicohemoglobina (NGSP) de EE. UU, se pueden usar como prueba de confirmación o diagnóstico, pero no como prueba de detección (Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes ALAD, 2019). En Ecuador actualmente no se dispone de una metodología de diagnóstico estandarizada de HbA1c, por la elevada



variabilidad biológica que posee, haciendo que se empleen diversas pruebas (Ministerio de Salud Pública, 2017). Se toman en cuenta además aquellos pacientes que poseen factores de riesgo, síntomas, complicaciones con otras patologías. Se espera que a través de la revisión rigurosa de la literatura se pueda conformar un conjunto de datos que sirvan de base para conocer ensayos y aplicaciones de estas técnicas en diversos contextos, y en esa medida, considerar las técnicas como alternativas para la detección y diagnóstico de la HbA1c.

Este panorama motiva al desarrollo de investigaciones que aporten a la celeridad de los procedimientos que se usan en el diagnóstico y control de la diabetes mellitus en el mundo. El estudio comparativo de los métodos inmunocromatografía cuantitativa (inmunoensayo) y cromatografía líquida de alta sensibilidad (HPLC) que se presenta en estas líneas, busca comparar las dos técnicas a través de los valores esperados, que ayuden a generar evidencia a través de la literatura para poder comprobar niveles de eficacia en ambos métodos. Esto ayudará a tener una segunda técnica como alternativa a la HPLC en la valoración de HbA1c.

Este es el problema principal abordado, el desconocimiento de la eficacia de la aplicación de la técnica Inmunocromatografía cuantitativa para el diagnóstico de diabetes y sus ventajas, que ayuden a contar con una estandarización para minimizar costos, ahorrar tiempo y posean la misma confiabilidad y precisión como la prueba gold estándar. Actualmente, existen muchas técnicas que se aplican a las pruebas para la detección de la diabetes, se trata de pruebas rápidas, confiables y sencillas de aplicar en el diagnóstico de diabetes. Ambos métodos tienen características y funciones similares, así como diferencias haciendo que, en ocasiones, se pueda preferir un método por sobre otro, en lo relacionado a la diabetes, por lo que se tiene como objetivo comparar la aplicación de las técnicas inmunocromatografía cuantitativa y cromatografía líquida de alta sensibilidad en la medición de hemoglobina glicosilada. En tal sentido, es conveniente que se realice la comparación entre ambos métodos de análisis, para saber si se puede tomar como una alternativa de pruebas de diagnóstico para diabetes.

Materiales y métodos

Diseño y alcance del estudio

El diseño referido al plan metodológico que se plantea el investigador para desarrollar el estudio (Sampieri y otros, 2014), fue de carácter documental, al contemplar un estudio que construye el

nuevo conocimiento a partir de una revisión sistemática de documentos y artículos académicos, publicados por diversos autores en contexto diferentes. Se asumió un nivel descriptivo y exploratorio, e cuyo caso, se describieron algunos rasgos y características asociados al objeto de estudio (Álvarez, 2011). Se empleo como estrategia de búsqueda documental en diversas bases de revistas científicas, como PubMed, Elsevier, SciELO, Redalyc, algunos de los artículos predominantemente son internacionales, específicamente de Asia, se encontraron algunos de la región de América, como de Brasil, Colombia, Perú y Ecuador, y en algunas guías y protocolos de salud, donde se exponen procedimientos. Fueron aplicados algunos operadores booleanos como AND para buscar las dos técnicas: Inmunocromatografía cuantitativa AND cromatografía líquida y palabras claves como Hb, Hemoglobina, glucosilada. La búsqueda se hizo en páginas en español e inglés.

Se tomó en consideración (n=50) trabajos de investigación, de los cuales, una vez filtrados y aplicados los criterios de inclusión, solo fueron seleccionados (n=18). Seguidamente, en este proceso, se contempló en primera instancia palabras claves como: Hemoglobina, glucosilada, glicada, (HbA1c), Inmunocromatografía cuantitativa, cromatografía líquida de alta sensibilidad. En cuanto a los criterios de inclusión se contemplaron estudios retrospectivos, Metaanálisis, revisiones literarias, tesis de maestría y doctorado publicadas, donde se comparen ambas técnicas y casos clínicos, artículos de los últimos 7 años, se seleccionaron solo aquellos escritos en idioma inglés y español, también se incluyeron guías e información proveniente de páginas oficiales de la OMS, CDC, OPS. Se excluyeron aquellos artículos en revisión, aquellos con fecha inferior al año 2010. Se excluyeron trabajos de pregrado, que no trataran información concreta sobre comparación de las dos técnicas, ni se planteara correlación en sus objetivos, y, por último, los artículos no publicados en las bases indicadas.

En cuanto al proceso de artículos para el análisis de los hallazgos, se atendió al siguiente orden, según las orientaciones de PRISMA, en la que se sigue una ruta estratégica en la exploración, selección y revisión de los trabajos de investigación.

Identificación: (Bases de datos).

Selección: N=50, de los cuales se seleccionaron n=25

Elegibilidad: N=18 cumplieron con la totalidad de los criterios.

Incluidos: N=18 de las bases de revistas científicas, especialmente de PubMed.

De la primera fase de selección, de los 50, solo fueron seleccionados 25, los cuales atendieron a los primeros criterios iniciales. Ahora bien, de los 25, solo fueron elegidos 18 artículos científicos, de los cuales, se excluyeron 7 que fueron descartados debido a que no tenían información relevante asociada a correlación, diferencia entre las dos técnicas, o ventajas y desventajas de ambas. Para finalmente incluir solo los 18 artículos que aparecen en el análisis final del estudio.

En el desarrollo del estudio se atendió a la rigurosidad de los criterios éticos en los aportes y autoría de la literatura científica consultada. El estudio posee fines estrictamente académicos, y esta orientado hacia el fortalecimiento de los saberes en este ámbito y servir de soporte a la ciencia.

Resultados

Se ha podido evidenciar que las diferencias en los promedios de las mediciones de la HbA1c (en porcentaje), con técnicas de Inmunoensayo y los resultados de HPLC, son muy pequeñas, en todos los casos observados no alcanza ni el 1%, observándose una mínima diferencia de -0,02% en el estudio de Vargas, realizado en Ecuador y una máxima de 0,56% en el trabajo de Saxton realizado en Perú, tal como puede apreciarse en la tabla 1. Para Ecuador aparecen tres valores de diferencias entre los promedios de las dos técnicas, son estos -0,024 en el estudio de Villar del Campo (44) y de -0,02 y 0,50 para el trabajo de (Vargas et al., 2019) donde comparó dos técnicas de Inmunoensayo con la de HPLC.

Figura 1: Diferencia de promedios entre las técnicas de inmunocromatografía cuantitativa (Inmunoensayo) y Cromatografía Líquida de Alta Sensibilidad (HPLC).

Autor/es	País	n°	HPLC	Inmunoensayo	Dif. \bar{x}
(Villar del Campo et al., 2014)	Ecuador	102	6,44	6,46	-0,024
(Oikawa et al., 2016)	Japón	202	5,83	5,50	0,33

(Klingenberg et al., 2017)	Noruega	600	**	**	-0,16
(Saxton, Miranda, Ortiz, & Pan, 2018)	Perú	203	**	**	0,56
(Saxton, Miranda, Ortiz, & Pan, 2018)	Perú	203	**	**	0,32
(Vargas et al., 2019)	Ecuador	114	6,3	6,32	-0,02
(Vargas et al., 2019)	Ecuador	114	6,3	5,8	0,50
(Van Raalten, y otros, 2019)	Países Bajos	49	**	**	-0,05
(Taha Jalali, Salehipour Bavarsad,	Irán	120	**	**	0,07
(Mehwish, Mohammad,	Pakistán	100	7.160	7.188	-0,028

**No identificado en el estudio

Extrayendo todas las correlaciones obtenidas por cada autor, se puede verificar una cierta homogeneidad, la tabla 2 permite visualizar esta afirmación, 12 de 18 (66,66%) coeficientes de correlación entre las mediciones con técnicas de Inmunoensayo y los resultados de HPLC están por encima de 0,9 y en algunos casos, igual o superior a 0,98 (Correlación perfecta). Solo hay dos coeficientes inferiores a 0,7 (0,368 correlación débil y 0,680 correlación moderada) y dos entre 0,75 y 0,76 (correlación significativa). Las correlaciones observadas en los estudios de Ecuador fueron $R=0,975$ en Villar del Campo y $R= 0,916$, $R= 0,368$ en el trabajo de Vargas quien comparó dos técnicas de Inmunoensayo con HPLC.

Figura 2: Correlación entre las Técnicas de Inmunoensayo y Cromatografía Líquida de Alta Sensibilidad.

Autor/es	País	n°	Coefficiente de correlación lineal (R) HPLC/Inmun.
(Karami & Baradarán, 2014)	Irán	58	0,760



(Karami & Baradarán, 2014)	Irán	58	0,750
(Karami & Baradarán, 2014)	Irán	58	0,680
(Villar del Campo et al., 2014)	Ecuador	102	0,975
(Torregrosa et al., 2015)	España	40	0,980
(Torregrosa, Molina, Argoente & Ena 2015)	España	40	0,980
(Torregrosa et al., 2015)	España	40	0,830
(Abbai et al., 2017)	Sudáfrica	435	0,890
(Ozcelik et al., 2017)	Turquía	120	0,940
(Chaoman , Doudou, Linlin & Wei 2018)	China	**	0,970
(Sultana et al., 2018)	Banglades	50	0,920
(Wang et al., 2018)	China	514	0,980
(Zhou et al., 2018)	China	842	0,978
(Vargas et al., 2019)	Ecuador	114	0,916
(Vargas et al., 2019)	Ecuador	114	0,368
(Mehwish, Mohammad, Ammad, Zuhia, Hina)	Pakistán	100	0,994
(Dildar , Imran, & Naz, 2021)	Pakistán	58	0,970
(Khadanga et al., 2021)	India	114	0,930

**No identificado en el estudio

En cuanto a las ventajas y desventajas; con las técnicas de Inmunocromatografía cuantitativa y de cromatografía líquida de alta sensibilidad para la detección de hemoglobina A1c se busca, cada una por su lado, reconocer el valor de su propia implementación. En este sentido, es razonable que

se proceda a la recomendación y utilización de la prueba menos costosa en tiempo y en recursos, en términos de eficiencia, para el diagnóstico con el consecuente ahorro de recursos en las entidades hospitalarias. Con ese objetivo, se mencionan las ventajas y desventajas más sobresalientes subrayadas por los autores en los trabajos revisados (tabla 3 y 4).

Se puede destacar entre lo más sobresaliente de la tabla 3 lo siguiente:

Los ensayos por Inmuncromatografía son pruebas consideradas más rápidas, menos complejas, menos costosas y cuentan con la confiabilidad para tener un diagnóstico rápido de diabetes. El hecho de que los inmunoensayos sean más rápidos y rentables les convierte posiblemente en la técnica más usada; y cuenta con la gran ventaja de que la prueba puede realizarse fuera del laboratorio, lo cual tiene gran relevancia, por ejemplo, en poblaciones de baja densidad poblacional y donde generalmente hay cifras significativas de pobreza.

En general, los inmunoensayos han mostrado una buena correlación lineal con el método de referencia, HPLC, algunos casos mayores de 0,98, lo que destaca su aplicación en procedimientos clínicos. No obstante, el Inmunoensayo adolece de una importante desventaja, resaltada por Mehwish, según la cual, los anticuerpos que deben emplearse en los inmunoensayos poseen la capacidad de reconocer el extremo N de la molécula de hemoglobina, constituyente de la cadena beta, por lo que, si la intervención en la prueba produce una variación en la cadena beta, esto podría interferir en el análisis biológico.

Por otro lado, la HPLC es el método estándar certificado para la detección del GHbA1c y cumple con los criterios exigidos por NGSP, considerándose, por lo tanto, como la técnica de ensayo de referencia y la más formal utilizada en laboratorios, en consecuencia, de mayor costo económico y con mayor tiempo de respuesta. Sin embargo, existen laboratorios que no utilizan el método de referencia HPLC, especialmente en regiones donde los ensayos de alto rendimiento como la HPLC no se encuentran disponibles, por su alto costo o por falta de experticia en el personal que debe aplicarlo.

Una ventaja importante del ensayo diagnóstico por HPLC, de acuerdo con Mehwish, es que no presenta el problema de reconocimiento del extremo N de la molécula de hemoglobina, de la cadena beta.

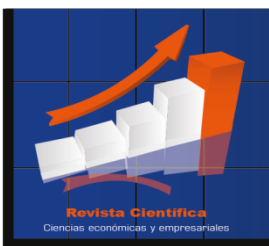
Figura 3: Ventajas más Sobresalientes entre las Técnicas de Inmunoensayo y Cromatografía Líquida de Alta Sensibilidad (HPLC), Según Autor.

Autor/es	Inmunoensayo	HPLC
(Torregrosa, Molina, Argente, & Ena, 2015)	Optimización del tiempo de procesamiento en la determinación de la HbA1c, lo que implica también reducción de costos	La técnica de ensayo con HPLC se considera la técnica de referencia que cumple con los criterios de NGSP
(Taha Jalali et al., 2020)	Los métodos por Inmunoensayo tienen un buen nivel de concordancia con parámetros de rendimiento y pueden utilizarse para el diagnóstico de los pacientes diabéticos	La técnica de ensayo con HPLC se considera la técnica de referencia
(Villar del Campo et al., 2014)	La concordancia diagnóstica entre el Inmunoensayo y el de laboratorio HPLC es alta con la ventaja de mayor rapidez y sencillez en el diagnóstico.	El ensayo con HPLC se considera la técnica de referencia utilizada en laboratorio, en consecuencia, de mayor costo económico y en tiempo de respuesta
(Dildar , Imran, & Naz, 2021)	La ventaja del Inmunoensayo es la optimización del tiempo de procesamiento en la determinación de la HbA1c, lo que implica también reducción de costos	El ensayo con HPLC se considera la técnica de referencia utilizada en laboratorio, en consecuencia, de mayor costo económico y en tiempo de respuesta
(Chaoman , Doudou, Linling, & Wei, 2018)	El método basado en inmunocromatografía es de más rápida y fácil operación para la determinación de las concentraciones de HbA1c	El ensayo con HPLC debe considerarse como la técnica de referencia
(Khadanga et al., 2021)	El Inmunoensayo es sin duda exacto, preciso y reproducible, es una alternativa frente a HPLC	El ensayo HPLC es el de referencia

(Mehwish, Mohammad, Ammad, Zujaja Hina, Aamir, & Tahir Khadim, 2020)	Los inmunoensayos constituyen una técnica más rentable y, posiblemente, el método más utilizado	La técnica de ensayo diagnóstico por HPLC no presenta el problema de reconocimiento del extremo N de la molécula de hemoglobina, la cadena beta.
(Wang et al., 2018)	Aunque las técnicas analíticas utilizadas en los Inmunoensayos y la HPLC son muy diferentes, ambos ensayos ofrecen un rendimiento analítico muy similar,	Considera la HPLC como la referencia
(Abbai et al., 2017)	Los métodos de Inmunoensayo evaluados permiten una excelente concordancia con el método HPLC de referencia	HPLC es la referencia
(Zhou et al., 2018)	Los valores se han obtenido en las pruebas concuerdan o cumplen con todos los criterios de rendimiento de NGSP, los valores obtenidos con Inmunoensayo y HPLC son totalmente comparables.	HPLC es la referencia de acuerdo a los criterios de la NGSP

Figura 4: Desventajas más Sobresalientes Entre las Técnicas de Inmunoensayo y Cromatografía Líquida de Alta Sensibilidad (HPLC), Según Autor.

Autor/es	Inmunoensayo	HPLC
(Vargas et al., 2019)	Es una herramienta de diagnóstico en el punto de atención.	Es un ensayo eficiente, pero en algunas regiones del mundo no se dispone de ensayos de alto rendimiento
(Mehwish, Mohammad, Ammad, Zujaja Hina, Aamir, & Tahir Khadim, 2020)	Los anticuerpos que deben emplearse en los inmunoensayos tienen o presentan la capacidad de reconocimiento del extremo N de la molécula de hemoglobina, la cadena beta, una variación dada que se produzca en la cadena beta va a interferir en el análisis biológico, es la principal desventaja observada para los inmunoensayos	En muchas regiones, los ensayos HPLC no están fácilmente disponibles tanto por su alto costo como por la falta de experiencia.



(Saxton, Miranda, Ortiz, & Pan, 2018)	Especialmente en áreas donde no se dispone de pruebas de HbA1c de laboratorio, pero se debe asegurar que la imprecisión y el sesgo sean suficientemente bajos	Es un ensayo eficiente, pero en algunas regiones del mundo no se dispone de ensayos de alto rendimiento
---------------------------------------	---	---

Discusión

En la actualidad, la carga mundial de diabetes mellitus (DM) ha demostrado elevados niveles asociados a factores de riesgos presentes en la población. Es un panorama que no solo ataca países ricos, sino que, su progreso ha estado presente en países con menos niveles de desarrollo, la diabetes se origina en la incapacidad del páncreas de producir la suficiente insulina que ayude a regular la concentración de azúcar en la sangre humana. Constituyéndose en un problema de salud pública por su alta prevalencia y su progresivo aumento en la población mundial (Organización Mundial de la Salud, 2016). En este sentido, la Organización Mundial de la Salud ha hecho seguimiento y monitorización de cerca a la diabetes en la región, instando a los países a la generación de políticas en función de desarrollar buenos diagnósticos como parte del trabajo de la prevención y atención de la diabetes mellitus en la población (Reinauer, Home, Kanagasabapathy, & Heuck, 2005).

Los datos aportados por agencias e instituciones internacionales alertan sobre el inquietante incremento de la DM como epidemia de escala mundial, atribuido entre otros factores, siendo uno de los principales, la ausencia de políticas de atención, prevención y tratamiento de esta enfermedad, especialmente en aquellas poblaciones con muy bajos recursos. Una de esas líneas de las políticas de atención debe apuntar a los programas de diagnóstico, ya que las cifras de población sin diagnóstico, también han registrado inquietantes aumentos, pasando a ser este, uno de los mayores problemas que surgen entorno a la epidemiología de la diabetes.

Sobre algunos de los ensayos revisados, como el Tina-Quant en particular, estudios como el de Genc y otros (2012), realizado en la Universidad de Estambul, demuestra que Tina-Quant se correlacionó muy bien con HPLC ($r^2 > 0.95$). No obstante, Lenters Westra & Slingerland (2014), analizaron 7 instrumentos diferentes para el análisis de HbA1c, y, concluyeron que 3 de los

métodos, entre los cuales se encontraban 2 de los considerados en esta revisión (Tina-Quant y HPLC), no cumplían con el desempeño y rendimiento analítico, lo cual va en sentido inverso a lo hallado aquí, pues, mostraron una excelente correlación. Los autores señalaron que la discrepancia pudo haberse originado en un poco adecuado manejo y análisis, realizado por trabajadores ajenos al laboratorio. Por esa razón, concluyeron que la manipulación de equipos y uso de las técnicas tienen que realizarse con sumo cuidado, siguiendo el procedimiento operativo estándar, guardando la debida precaución y el necesario monitoreo especializado.

Toda la información registrada y documentada, para la correlación entre las técnicas bajo análisis, se ratifica de igual manera cuando se han revisado las diferencias en los promedios de las mediciones de la HbA1c (en porcentaje), con técnicas de Inmunoensayo y los promedios con resultados por HPLC, detectándose diferencias tan pequeñas como 0% en Alemania (Vogeser & Parhofer, 2008), y en el resto de los casos esas diferencias nunca se acercaron sensiblemente, ni a el 1%, siendo el máximo de 0,56% en Perú (Saxton, Miranda, Ortiz, & Pan, 2018). El resultado más alto obtenido por Saxton, Miranda, Ortiz, y Pan, en pruebas realizadas en la selva amazónica del Perú, las atribuyen ellos mismos a un promedio significativamente más alto ($p < 0,001$) con el Inmunoensayo Afinion frente al promedio de HPLC, posiblemente debido a una mayor presión barométrica, la cual se asoció con los resultados de HbA1c para el Afinion (op cit.).

Con respecto a Ecuador, se apreciaron tres valores de diferencias entre los promedios Inmunoensayo y los promedios de las pruebas con HPLC, los cuales fueron 0,024 ((ICMJE), Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, 2021); -0,02 y -0,50 para el trabajo de Vargas donde comparó dos técnicas de Inmunoensayo con la de HPLC. Esas diferencias son bastante coherentes con las altas correlaciones observadas, sin embargo, la diferencia encontrada por Vargas de -0,5 es la segunda más alta en la revisión, la cual concuerda con la también más baja y débil correlación observada ($R=0,368$), esto fue debido a un promedio en los valores de HbA1c con el Inmunoensayo I-Chroma significativamente inferior ($P<0,001$) al obtenido con HPLC (Vargas et al., 2019). Ese resultado determinó que para el autor citado el Inmunoensayo I-Chroma resultara inexacto, concluyendo, de acuerdo con sus hallazgos, que los inmunoensayos de HbA1c comercialmente disponibles en Ecuador deben ser convenientemente evaluados.

Al examinar las principales ventajas y desventajas de los ensayos por Inmunocromatografía frente a los ensayos por HPLC, resalta que los Inmunoensayos son más rápidos, menos complejos y



menos onerosos, permitiendo además ofrecer un diagnóstico rápido. Tienen de igual manera, la destacable ventaja de poder realizarse fuera del laboratorio, característica de gran trascendencia cuando se trata de atender poblaciones de regiones alejadas o de difícil acceso, donde comúnmente se encuentra población de estrecho nivel económico.

Pero, de acuerdo con (Mehwish, Mohammad, Ammad, Zujaja Hina, Aamir, & Tahir Khadim, 2020), el Inmunoensayo tiene la desventaja de que los anticuerpos utilizados en los Inmunoensayos pueden reconocer el extremo N de la molécula de hemoglobina (cadena beta), en consecuencia, si al realizar la prueba se produce una variación en la cadena beta, ello puede interferir en el resultado del análisis biológico. El mismo Mehwish (2020) indica que el ensayo diagnóstico por HPLC, no presenta ese problema de reconocimiento del extremo N de la molécula de hemoglobina o la cadena beta, lo cual ciertamente es una notable ventaja y diferencia resaltante. Esa característica, entre otras, hace precisamente que sea el ensayo por HPLC el método estándar certificado por NGSP para la detección de GHbA1c (Torregrosa, Molina, Argente, & Ena, 2015) Aunque ciertamente es de mayor costo económico y con mayor tiempo de respuesta; poco accesible para regiones distantes o para poblaciones de difícil acceso o económicamente vulnerables.

Conclusiones

La concordancia observada entre los distintos métodos de Inmunoensayo, para medición o diagnóstico en el punto de consulta y el estándar, HPLC, de laboratorio ha sido muy buena, desde el punto de vista de las diferencias de promedios entre ambos métodos. Esto juega en favor de la utilización del Inmunoensayo como técnica trascendental en el diagnóstico de DM, ya que la detección temprana facilita una rápida y sencilla valoración del estado o concentración de HbA1c, clave en el inicio o prosecución del tratamiento y control de la enfermedad, con la consecuente ganancia en calidad de vida.

Con respecto a los coeficientes de correlación, se pudo concluir que en su gran mayoría existe una correlación perfecta entre las dos técnicas, lo que confirma la mayoría de los estudios que se puede usar la Inmunoensayo como medio para el diagnóstico de la diabetes, resulta tan eficaz como la HPLC, si bien deben ser apropiadamente utilizados por el personal encargado de su aplicación.

Después de obtener las diferencias de promedios, los coeficientes de correlación entre las dos técnicas podemos sintetizar las ventajas y desventajas. Los inmunoensayos son más rápidos, menos complejos y menos onerosos, que el ensayo HPLC y pueden realizarse fuera del laboratorio, características importantes frente a poblaciones alejadas, de difícil acceso o de bajo nivel económico. Por otra parte, el ensayo HPLC no presenta el problema de reconocimiento del extremo N de la molécula de hemoglobina o la cadena beta, lo cual, si ocurre con los Inmunoensayos y puede interferir en el análisis biológico, constituyéndose quizás en la principal desventaja del Inmunoensayo por lo que, la rutina y protocolo de su aplicación debe realizarse con la debida atención.

Evaluar los métodos que han surgido, ha sido uno de los puntos de honor en los estudios revisados, puesto que, conocer de la efectividad, rapidez, bajo coste, eficiencia de estas pruebas sumaría al beneficio del diagnóstico y control, especialmente en aquellos países con bajos niveles de desarrollo.

Referencias

1. (ICMJE), Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. (2021). *Guia de Citas y referencias bibliográficas en Vancouver* (https://ciencia.lasalle.edu.co/recursos_bibliograficos ed., Vol. 40). Bogotá - Colombia: Universidad de La Salle.
2. Abbai, N. S., Nyirenda, M., Reddy, T., & Ramjee, G. (2017). Good correlation between the Afinion AS100 analyser and the ABX Pentra 400 analyser for the measurement of glycosylated haemoglobin and lipid levels in older adults in Durban, South Africa. *South African medical journal*, *108*(1), 50–55. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2017.v108i1.12548>.
3. Álvarez, C. A. (2011). *Metodología de la investigación cualitativa y cuantitativa. Guia didáctica*. (U. Surcolombiana, Ed.) Neiva: Universidad Surcolombiana. Retrieved 09 de Agosto de 2022, from <https://www.uv.mx/rmipe/files/2017/02/Guia-didactica-metodologia-de-la-investigacion.pdf>

4. Ang C, Lou D, Hu L, Chen W, Zhu Y, Guo Z, et al. (10 de 2018). Ang A Rapid Test Strip for Diagnosing Glycosylated Hemoglobin (HbA1c) Based on Fluorescent Affinity Immunochromatography. *Anal Sci Int J Jpn Soc Anal Chem*. 34(10).
5. Campuzano-Maya, G., & Latorre-Sierra, G. (Junio de 2010). La HbA1c en el diagnóstico y el manejo de la diabetes. *Medicina & Laboratorio*, 16(5-6). Retrieved 21 de Enero de 2022, from <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/388/362>
6. Carrera Font, M. T., María Claustre, S. B., Sala Álvarez, M. C., Navarro Olive, J. M., Turó, J. S., & Felipe Fern, M. P. (2011). Capillary HbA1c determination on type 2 diabetes patients in a primary health centre. *Atención Primaria*, 43(10), 536–543. doi: 10.1016/j.aprim.2010.09.017.
7. Centro para el Control y la Prevención de enfermedades. (2020). Retrieved 21 de Enero de 2022, from Centro para el Control y la Prevención de enfermedades: <https://www.cdc.gov/diabetes/spanish/resources/statistics-report.html>
8. Chaoman , A., Doudou, L., Linling, H., & Wei, C. (2018). A Rapid Test Strip for Diagnosing Glycosylated Hemoglobin (HbA1c) Based on Fluorescent Affinity Immunochromatography. *Analytical Sciences*, 34(10), . DOI:10.2116/analsci.18P135.
9. Despaigne, O. L., Despaigne, M. S., Cascaret, A. R., Barros, R. M., & Mena, M. d. (abril de 2015). Hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus. *MEDISAN*, vol. 19(num 4). Retrieved 18 de Septiembre de 2021, from http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015000400012
10. Dildar , S., Imran, S., & Naz, F. (2021). Method comparison of Particle Enhanced Immunoturbidimetry (PEIT) with High Performance Liquid Chromatography (HPLC) for glycated hemoglobin (HbA1c) analysis. *Diabetes Clínica y Endocrinología*, 7(10), (2021). Doi: 10.1186/s40842-021-00123-w.
11. Genc, S., Omer, B., Aycan Ustyol, E., Ince, N., Bal, F., & Gurdol, F. (2012). Evaluation of turbidimetric inhibition immunoassay (TINIA) and HPLC methods for glycated haemoglobin determination. *Journal of clinical laboratory analysis*, 26(6), 481–485. <https://doi.org/10.1002/jcla.21550>.

12. Gilani, M., aamir, m., Akram, A., Haroon, Z. H., Ijaz, A., & Jadim, M. T. (Noviembre de 2020). Comparación de métodos de inmunoensayo de inhibición turbidimétrica, cromatografía líquida de alta resolución y electroforesis capilar para la determinación de hemoglobina glicosilada. *Laboratorio médico*, 51(6), 579-584. Retrieved Agosto de 2022, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219342/>
13. Karami, A., & Baradarán, A. (2014). Comparative evaluation of three different methods for HbA1c measurement with High-performance liquid chromatography in diabetic patients. *Advanced Biomedical Research*, 3(94), . doi: 10.4103/2277-9175.129364.
14. Khadanga, S., Singh, G., Pakhare, A., & Joshi, R. (2021). Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Tests Measuring Glycosylated Haemoglobin (HbA1c) for Glycemic Control: A Field Study in India. *Cureus*, 13(9), e17920. doi: 10.7759/cureus.17920.
15. Klingenberg, O., Furuset, T., Hestbraten, C. R., Hallberg, M. H., Steiro, A., Orset, I. R., & Berg, J. P. (2017). Análisis de HbA1c por electroforesis capilar - comparación con la cromatografía y un método inmunológico. *Escan Clin Lab Invest*, 77(6), 458-464. doi: 10.1080/00365513.2017.1338747.
16. Klingenberg, O., Furuset, T., Hestbraten, C. R., Hallberg, M. H., Steiro, A., Orset, I. R., & Berg, J. P. (Junio de 2017). HbA1c analysis by capillary electrophoresis - comparison with chromatography and an immunological method. *Escan Clin Lab Invest*, 77(6). Retrieved 9 de Agosto de 2022, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28644050/>
17. Lenters Westra , E., & Slingerland , R. J. (2014). Three of 7 hemoglobin A1c point-of-care instruments do not meet generally accepted analytical performance criteria. *Clin Chem*, 60(8), 1062–1072.
18. MedlinePLus Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU. (2021). Retrieved 17 de Febrero de 2022, from Prueba de hemoglobina A1c. ¿Qué es una prueba de hemoglobina A1c (HbA1c)?: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/prueba-de-hemoglobina-a1c/>
19. Mehwish, G., Mohammad, A., Ammad, A., Zujaja Hina, H., Aamir, I., & Tahir Khadim, M. (2020). Comparison of Turbidimetric Inhibition Immunoassay, High-Performance Liquid Chromatography, and Capillary Electrophoresis Methods for Glycated Hemoglobin

- Determination. *Laboratory Medicine*, 51(6), 579–584. Obenido de <https://academic.oup.com/labmed/article/51/6/579/5812726>.
20. Ministerio de Salud Pública. (2017). *Diabetes mellitus tipo 2. Guía de Práctica Clínica (GPC)* (1era ed.). (M. d. Pública, Ed.) Quito, Pichincha: Ministerio de Salud Pública. Retrieved 02 de Febrero de 2022, from chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fwww.salud.gob.ec%2Fwp-content%2Fuploads%2Fdownloads%2F2017%2F05%2FDiabetes-mellitus_GPC.pdf&clen=2095014&chunk=true
21. Oikawa, J., Nakamura, K., Ukawa, S., Kishi, T., Nakamura, A., & Tamakoshi, A. (2016). Influencia de diferentes métodos para medir la HbA1c en los controles de salud en un pueblo rural de Hokkaido, Japón. *Diabetology International*, 7, 391–397. <https://doi.org/10.1007/s13340-016-0263-1>.
22. Oikawa, J., Nakamura, K., Ukawa, S., Kishi, T., Nakamura, A., & Tamakoshi, A. (diciembre de 2016). Influencia de diferentes métodos para medir la HbA1c en los controles de salud en un pueblo rural en Hokkaido, Japón. . *Diabetology International*(7). Retrieved 09 de Agosto de 2022, from <https://link.springer.com/article/10.1007/s13340-016-0263-1>
23. OMS. (2021). Retrieved 20 de Enero de 2022, from Organización Mundial de la Salud: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
24. OMS. (2021). Retrieved 17 de Septiembre de 2021, from Diabetes: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
25. Organización Mundial de la Salud. (2016). *Informe mundial sobre la diabetes. Resumen de orientación*. Informe sanitario, OMS, OMS, Geneva, Switzerland.
26. Organización Mundial de la Salud. (2016). *Informe mundial sobre la diabetes. Resumen de orientación*. Informe sanitario, OMS, OMS, Geneva, Switzerland.
27. Organización Mundial de la Salud. (2021). Retrieved 17 de Septiembre de 2021, from Diabetes: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
28. Ozcelik, F., Yiginer, Ö., & Serdar, M. (2017). To compare three methods for measurement of blood HbA1c. *Türk Biyokimya Dergisi / Revista turca de bioquímica*, 35(4), 344-349.

- Obtenido de https://www.researchgate.net/publication/287692127_Comparison_of_three_methods_for_measurement_of_HbA1c.
29. Pellegrini-Pinto, P., Cárdenas-Soto, C., Pino-Cortés, R., & Moscoso-Espinoza, H. (Enero de 2021). *Recomendaciones sobre el uso de la hemoglobina glicada A1c (HbA1c) en el diagnóstico de Diabetes Mellitus* (Enero, 2021 ed.). (D. L. Referencia, Ed.) Santiago de Chile, Chile: Instituto de Salud Pública Ministerio de Salud del Gobierno de Chile. Retrieved 8 de Agosto de 2022, from <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/01/Recomendaciones-sobre-el-uso-de-HbA1c-en-el-diagn%C3%B3stico-de-Diabetes-Mellitus2020.pdf>
 30. Penttilä, I., Penttilä, K., Holm, P., Laitinen, H., Ranta, P., Törrönen, J., & Rauramaa, R. (junio de 2016). Methods, units and quality requirements for the analysis of haemoglobin A1c in diabetes mellitus. *PubMed*, 06(02). <https://doi.org/10.5662/wjm.v6.i2.133>
 31. Pohanka, M. (01 de Marzo de 2021). Glycated Hemoglobin and Methods for Its Point of Care Testing. *Biosensors (Basel)*, 11(70). Retrieved 18 de Septiembre de 2021, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33806493/>
 32. Reinauer, H., Home, P., Kanagasabapathy, A., & Heuck, C.-C. (2005). Retrieved 17 de Septiembre de 2021, from Diagnóstico y Motorización de la Diabetes Mellitus desde el Laboratorio: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=http%3A%2F%2Fapps.who.int%2Firis%2Fbitstream%2Fhandle%2F10665%2F42642%2F9241590483_spapdf%3Bjsessionid%3D27330637643BBC9562312F810811AAF1%3Fsequence%3D1&clen=420754&chunk=true
 33. Reinauer, H., Home, P., Kanagasabapathy, A., & Heuck, C.-C. (2005). Retrieved 17 de Septiembre de 2021, from Diagnóstico y Motorización de la Diabetes Mellitus desde el Laboratorio: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=http%3A%2F%2Fapps.who.int%2Firis%2Fbitstream%2Fhandle%2F10665%2F42642%2F9241590483_spapdf%3Bjsessionid%3D27330637643BBC9562312F810811AAF1%3Fsequence%3D1&clen=420754&chunk=true

34. Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes ALAD. (2019). *Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019*. (2. Permanyer, Ed.) México: ALAD -PERMANYER. Retrieved 8 de Agosto de 2022, from https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf
35. Sampieri, R. H., Collado, C. F., & Lucio, P. B. (2014). *Metodología de la Investigación* (6ta edición ed.). (S. d. Interamericana de Editores, Ed.) México DF: Mac Graw Hill.
36. Saxton, A. T., Miranda, J. J., Ortiz, E. J., & Pan, W. (2018). Assessment of Two Diabetes Point-of-care Analyzers Measuring Hemoglobin A1c in the Peruvian Amazon. *Ann Glob Health*, 84(4), 618-624. doi: 10.9204/aogh.2368.
37. Saxton, A. T., Miranda, J. J., Ortiz, E. J., & Pan, W. (Noviembre de 2018). Evaluación de dos analizadores de diabetes en el punto de atención que miden la hemoglobina A1c en la Amazonía peruana. *Annls of Glob Health*, 84(4), 618-624. doi: 10.9204/aogh.2368.
38. Shajaripour, J., Seyedeh, Y., Ghaffarinejad, A., & Omidinia, E. (2019). Un nanosensores electroquímico basado en papel modificado con nanoestructura reducida de óxido de grafeno y oro para la determinación de hemoglobina glucosilada en sangre. *Analytica Chimica Acta*, Vol 1078, 42-52. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.06.018>
39. Sultana, G., Khan, N., Khuda, Z., Sultana, T., Dipta, T., Muttalib, M., & Choudhury, S. (2018). Study of High Performance Liquid Chromatography and Turbidimetric Inhibition Immunoassay for HbA1c Analysis in Diabetic Patients with Variant Hemoglobin. *BIRDEM Medicine Journal*, 8(2), 114-117. Obtenido de https://www.banglajol.info/index.php/BIRDEM/article/view/36640/24686&sa=U&ved=2ahUKEwjjp_ziqM75AhXOtoQIHTltAzMQFnoECAUQAq&usg=AOvVaw2q5YpvNMNaVS1LRzWGNVai.
40. Taha Jalali, M., Salehipour Bavarsad, S., Hesam, S., Reza Afsharmanesh, M., & Mohammadtaghvaei, N. (2020). Evaluación de la concordancia entre los tres métodos comunes de medición clínica de HbA1c. *Trastorno metabólico de la diabetes*, 19(1), 273-279. doi: 10.1007/s40200-020-00503-6.

41. Taha Jalali, M., Salehipour Bavarsad, S., Hesam, S., Reza Afsharmanesh, M., & Mohammadtaghvaei, N. (Febrero de 2020). Assessing agreement between the three common clinical measurement methods of HbA1c. . *Trastorno metabólico de la diabetes J.*, 19(1), 273-279. Retrieved 08 de Agosto de 2022, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32550176/>
42. Torregrosa, M., Molina, J., Argente, C., & Ena, J. (2015). Accuracy of three hemoglobin A1c point-of-care systems for glucose monitoring in patients with diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr*, 62(10), 478-84. doi: 10.1016/j.endonu.2015.07.007.
43. Torregrosa, M., Molina, J., Argente, C., & Ena, J. (2015). Accuracy of three hemoglobin A1c point-of-care systems for glucose monitoring in patients with diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr*, 62(10), 478-84. doi: 10.1016/j.endonu.2015.07.007.
44. Van Raalten, F., Hiemstra, Y., Keulen, N., Van Duivenvoorde, Y., Stoecklein, K., Verhagen, E., & Boer, C. (2019). Level of agreement of point-of-care and laboratory HbA1c measurements in the preoperative outpatient clinic in non-diabetic patients who are overweight or obese. *Journal Clinical Monit Comput*, 33(6), 1139-1144. doi: 10.1007/s10877-019-00255-6.
45. Vargas, G., Gómez, B. P., Lorenti, F. V., Condominio GM Álvarez 1, E. R., Veron, M. F., Cercado, A., . . . Veron, D. (16 de Diciembre de 2019). Evaluación de dos inmunoensayos de hemoglobina glucosilada. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*, Vol. 67(Num 5). Retrieved 18 de Septiembre de 2021, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31859182/>
46. Vargas, G., Lorenti, F., Condominio, G., El Rodas, N., Veron, D., Veron, M., . . . Veron, D. (16 de Diciembre de 2019). Evaluación de dos inmunoensayos de hemoglobina glucosilada. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*, Vol. 67(Num 5). Retrieved 18 de Septiembre de 2021, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31859182/>
47. Verna, J. A., Ventimiglia, F. D., Bruno, J. J., & D'Agostino, L. E. (2015). Desempeño analítico de un método cromatográfico para la cuantificación de hemoglobina glicosilada. *Acta bioquímica Clínica Latinoamericana*, Vol 49(Num 3), 295-299. Retrieved 18 de Septiembre de 2021, from chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fwww.redalyc.org%2Fpdf%2F535%2F53542622002.pdf&clen=1101276

48. Villar del Campo, M., Rodríguez Caravaca, G., Gil Yonte, P., Cidoncha Calderon, E., & García Cruces, J. (noviembre-diciembre de 2014). Concordancia diagnóstica entre dos métodos de detección de hemoglobina glucosilada A1c en Atención Primaria. *Elsevier*, 40(08). <https://doi.org/10.1016/j.semeg.2014.01.012>
49. Villar del Campo, M., Rodríguez Caravacab, G., Gil Yonteb, C., Cidoncha Calderónb,, E., García Cruces, J., & Donnay Pérez, S. (2014). Concordancia diagnóstica entre dos métodos de detección de hemoglobina glucosilada A1c en Atención Primaria. *SEMERGEN*, 40(8), 431-435. doi: 10.1016/j.semereg.2014.01.012.
50. Vogeser, M., & Parhofer, K. G. (2008). Head-to-head comparison of an automated immunometric and an automated HPLC method for the quantification of HbA1c. *Clinical biochemistry*, 41(16-17), 1410–1412. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2008.08.084>.
51. Wang, Y., Peng, W., Tang, J., Dong, L., Gu, C., Zhang, X., . . . Jia, W. (2018). Verification of a novel point-of-care HbA1c device in real world clinical practice by comparison to three high performance liquid chromatography instruments.
52. Zhou, R., Wang, W., Song, Z. X., Tong, Q., & Wang, Q. T. (2018). Evaluation of a new hemoglobin A1c analyzer for point-of-care testing. *Journal of clinical laboratory analysis*, 32(1), e22172. <https://doi.org/10.1002/jcla.22172>.