

Lima, julio 2020

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 011-2020

# Hemoglobina glicosilada para el diagnóstico de diabetes en pacientes con tuberculosis



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional  
de Salud



# INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

---

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA – RÁPIDA

## Hemoglobina glicosilada para el diagnóstico de diabetes en pacientes con tuberculosis

Ciudad de Lima / Perú / julio 2020

---

*Hemoglobina glicosilada para el diagnóstico de diabetes en pacientes con tuberculosis*  
*Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 011-2020*

**Dr. César Cabezas Sánchez**  
**Jefe**  
**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**Dra. Lely Solari Zerpa**  
**Director General**  
**CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA**

**Dra. Patricia Caballero Ñopo**  
**Responsable**  
**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD**  
**PÚBLICA**

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública  
Centro Nacional de Salud Pública  
Instituto Nacional de Salud  
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María  
Lima 11, Perú  
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado como parte de la búsqueda de evidencias para la “Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de pacientes adultos con tuberculosis pulmonar y diabetes mellitus tipo 2”, desarrollada por la Unidad de Generación de Evidencias en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud

*El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Las evaluaciones de tecnologías sanitarias son elaboradas aplicando el Manual Metodológico para Elaborar Documentos Técnicos de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) Rápidas – MAN-CNSP-004- aprobado con R.D. N°84-2018-DG-CNSP/INS.*

## Autor

María Calderón<sup>1</sup>

## Revisores

Ericson Gutierrez<sup>1</sup>

Patricia Caballero<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

## Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



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

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

### Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Hemoglobina glicosilada para el diagnóstico de diabetes en pacientes con tuberculosis. Elaborado por María Calderón. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, julio 2020. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 011-2020.

## TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE.....	7
RESUMEN EJECUTIVO .....	8
I. INTRODUCCIÓN.....	11
II. OBJETIVO .....	12
III. MÉTODO .....	12
IV. RESULTADOS.....	15
V. CONCLUSIONES.....	20
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES .....	21
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS.....	21
VIII. FINANCIAMIENTO .....	21
IX. REFERENCIAS.....	21

## MENSAJES CLAVE

- La diabetes mellitus (DM) ha sido reconocida durante mucho tiempo como uno de los factores de riesgo clave para el desarrollo de tuberculosis (TB) principalmente en los países en desarrollo que tienen la mayor carga de TB. La DM no sólo aumenta el riesgo de TB, sino que se asocia con un aumento significativamente mayor en la probabilidad de morir, fracaso del tratamiento o tuberculosis recurrente. Ambas condiciones tienen un impacto económico y de salud sustancial tanto en las personas como en sus familias.
- La hemoglobina glicosilada (HbA1c) se ha utilizado como diagnóstico de DM desde el año 2011 y tiene ventajas prácticas muy importantes, particularmente porque no hay necesidad de ayunar.
- El objetivo es evaluar la precisión diagnóstica, así como compilar documentos relacionados a políticas de cobertura de la HbA1c para la detección de DM en pacientes con diagnóstico de TB.
- Se seleccionaron tres estudios de precisión diagnóstica y tres GPCs
- La evidencia con respecto al uso de HbA1c para el diagnóstico de diabetes en pacientes con tuberculosis se basa en estudios de precisión diagnóstica en diferentes regiones del mundo incluyendo Perú.
- Dos estudios demuestran que la precisión diagnóstica de la HbA1c es mayor que la glucosa en ayunas tomando como estándar de oro a la prueba de la tolerancia de la glucosa. Otro estudio, muestra que la HbA1c tomada en el punto de atención es superior que la glucosa en ayunas tomando como estándar de oro a la HbA1c en laboratorio.
- La norma técnica peruana del Ministerio de Salud recomienda a la glucosa en ayunas como método de diagnóstico para DM al momento del diagnóstico de TB, mientras que la GPC de la Union Internacional de Lucha contra la Tuberculosis y la Organización Mundial de la Salud recomiendan el uso de GA o HbA1c indistintamente, mencionando que esta última debe ser usada sólo si el establecimiento respectivo tiene la capacidad de implementarla.
- No hay estudios de evaluación de tecnología sanitaria ni evaluaciones económicas de la región.

## RESUMEN EJECUTIVO

### INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública - MINSA

#### a. Cuadro clínico

En el último Informe Mundial de tuberculosis (TB) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estimó que la diabetes causó que alrededor de 400,000 personas enfermaran de TB a nivel mundial en 2018. La diabetes no sólo aumenta el riesgo de TB, sino que aumenta la probabilidad de fracaso al tratamiento de TB, con un aumento significativamente en la mortalidad y en el riesgo a desarrollar tuberculosis recurrente. Del mismo modo, la tuberculosis puede complicar el manejo de la diabetes y empeorar el control glucémico. Ambas condiciones tienen un impacto económico y de salud sustancial tanto en las personas como en sus familias.

Entre las estrategias para el manejo de esta condición se encuentra la detección de DM en pacientes recién diagnosticados con TB

#### b. Tecnología sanitaria

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) se ha utilizado como diagnóstico de DM desde el año 2011, cuando fue reconocida por la OMS. Desde entonces, otras instituciones mundialmente reconocidas como la Asociación Americana de Diabetes consideran también a la HbA1c para el diagnóstico de DM.

La prueba de HbA1c tiene ventajas prácticas muy importantes, particularmente porque no hay necesidad de ayunar. En general la HbA1c se realiza en un laboratorio a través de la obtención de una muestra de sangre, pero también se puede realizar en el punto de atención (POC) con instalaciones y espacios limitados.

### OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, efectividad y seguridad con respecto a la cabina de desinfección de personas para uso en la comunidad. Además, compilaremos la evidencia y experiencia de su uso, así como otros documentos de políticas de cobertura.



## **METODOLOGÍA**

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE y EMBASE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de infectología y endocrinología, así como agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones económicas de la región.

## **RESULTADOS**

Se seleccionaron tres estudios que evaluaron la precisión diagnóstica de HbA1c comparándola con glucosa en ayunas (GA) para el diagnóstico de DM en pacientes con TB. Además, se seleccionaron tres GPC. No se identificaron ETS, ECAs, RS ni evaluaciones económicas de la región.

Un estudio multicéntrico tuvo como objetivo evaluar el rendimiento de las herramientas de diagnóstico para DM en pacientes con TB recién diagnosticados de cuatro países de ingresos medios (Indonesia, Perú, Rumania, Sudáfrica). Se incluyeron 2185 individuos. Se utilizó HbA1c como el estándar de oro y se midió la precisión diagnóstica. La prevalencia general bruta de DM entre los pacientes con TB recién diagnosticados fue 283/2185 (13.0%) Para los dos valores del estándar de oro utilizado para diagnosticar diabetes, se encontró que la GA tiene una menor área bajo la curva comparado con HbA1c POC (HbA1c  $\geq$ 6.5%: Área bajo la curva=0.78 (0.70–0.85) vs 0.81 (0.75–0.86) y HbA1c  $\geq$ 7.0%: área bajo la curva 0.87 (0.76–0.99) vs 0.93 (0.87–0.99) respectivamente.

Otro estudio publicado en el año 2017 tuvo como objetivo comparar la precisión diagnóstica de HbA1c y GA en la detección de DM en pacientes con TB. En este estudio se tomó la prueba de tolerancia de la glucosa como estándar de oro. Se incluyeron 268 personas recién diagnosticadas de TB en un hospital terciario en Lahore, Pakistán. La proporción de participantes diagnosticados con DM fue del 4,9% (n = 13). El área bajo la curva fue de 0,79 (IC del 95%: 0,64 a 0,94) para HbA1c y 0,61 (IC del 95%: 0,50 a 0,73) para la GA.

Otro estudio publicado en el año 2013 tuvo como objetivo evaluar la precisión diagnóstica de HbA1c y GA para detectar la DM en pacientes con TB. Se utilizó la prueba de tolerancia de la glucosa como estándar de oro. Se incluyeron 983 sujetos adultos en 7 unidades de TB: 4 áreas urbanas, 2 rurales y 1 semiurbana de Tamil Nadu, India. La prevalencia de DM fue de 10,8%.

Las áreas bajo la curva fueron 0.754 (IC95% 0.68-0.83;  $p < 0.001$ ) para HbA1c y 0.662 (IC 95% 0.58-0.74;  $p < 0.001$ ) para GA.

En el año 2018 The Union (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease) publicó una guía para el manejo de DM-TB. En este documento se recomienda a la GA y HbA1c como métodos diagnósticos en pacientes con TB, mencionando que HbA1c debe ser utilizada si se cuenta con la capacidad para su implementación. El Marco Colaborativo de control y manejo de tuberculosis y diabetes publicado por la Organización Mundial de la Salud en el año 2011 también recomienda a las dos tecnologías mencionando que la decisión se debe basar a la disponibilidad de recursos de los gobiernos o establecimientos respectivos.

En el año 2019 se publicó la actualización de la norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis menciona que todo paciente con TB debe tener una serie de pruebas de laboratorio de base, entre las que se encuentra la GA para detección de DM. No se menciona otra tecnología.

## **CONCLUSIONES**

La evidencia con respecto al uso de HbA1c para el diagnóstico de diabetes en pacientes con TB se basa en estudios de precisión diagnóstica. Dos estudios demuestran que la precisión diagnóstica de la HbA1c es mayor que la GA tomando como estándar de oro a la prueba de la tolerancia de la glucosa. Otro estudio, muestra que HbA1c POC es superior que la GA tomando como estándar de oro a la hemoglobina glicosilada en laboratorio. La norma técnica peruana del Ministerio de Salud recomienda a la GA como método de diagnóstico para DM en pacientes recién diagnosticados con TB, mientras que la GPC de la Unión Internacional de Lucha contra la tuberculosis y la Organización Mundial de la Salud recomiendan el uso de GA o HbA1c indistintamente, mencionando que esta última debe ser usada sólo si el establecimiento respectivo tiene la capacidad de implementarla. No hay estudios de evaluación de tecnología sanitaria ni evaluaciones económicas de la región.

**PALABRAS CLAVES:** diabetes, tuberculosis, hemoglobina glicosilada

## I. INTRODUCCIÓN

### 1.1 Cuadro clínico

La tuberculosis (TB) es infección causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*. Cada año, 10 millones de personas tienen un nuevo diagnóstico de TB. A pesar de ser una enfermedad prevenible y curable, 1.5 millones de personas mueren de TB cada año, lo que la convierte en la principal causa de muerte infecciosa del mundo.(1) La diabetes mellitus (DM) ha sido reconocida durante mucho tiempo como uno de los factores de riesgo clave para el desarrollo de TB y el número de personas que viven con diabetes casi se ha cuadruplicado desde 1980 a 422 millones de personas, principalmente en los países en desarrollo con la mayor carga de TB. En el último Informe Mundial de TB de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estimó que la diabetes causó que alrededor de 400,000 personas enfermaran de TB a nivel mundial en 2018. (2)

La diabetes no sólo aumenta el riesgo de TB, sino que aumenta la probabilidad de fracaso al tratamiento de TB, con un aumento significativamente en la mortalidad y en el riesgo a desarrollar tuberculosis recurrente. Del mismo modo, la tuberculosis puede complicar el manejo de la diabetes y empeorar el control glucémico. Ambas condiciones tienen un impacto económico y de salud sustancial tanto en las personas como en sus familias. Para abordar la carga de estas dos condiciones, la OMS lanzó el Marco de colaboración para la atención y el control de la tuberculosis y la diabetes en 2011, sin embargo, la adopción de sus recomendaciones ha sido lenta. (2-6)

Entre las estrategias descritas para abordar la problemática de TB-diabetes, se encuentra la detección temprana de DM en todo paciente diagnosticado con TB.(2) La prueba considerada el 'estándar de oro' para el diagnóstico de DM es la prueba oral de tolerancia a la glucosa (OGTT). (7) Sin embargo, en la práctica, la glucosa plasmática en ayunas (GA) y la hemoglobina glicosilada (HbA1c) se usan con mayor frecuencia. Mientras que la GA es simple y su uso en punto de atención (POC, por sus siglas en inglés point of care) es bastante difundido, puede ser poco aplicable porque la persona tiene que estar en ayunas y además se pierde información de las glicemias post-prandiales. (8-10) Por otro lado, la HbA1c también es una prueba que se puede utilizar para el diagnóstico de DM y que tendría ventajas ya que el individuo no tiene que estar en ayunas. Sin embargo en países de bajos recursos es comparablemente más costosa que la GA. (11-14)

## **1.2 Descripción de la tecnología**

La HbA1c se ha utilizado como diagnóstico de DM desde el año 2011, cuando fue reconocida por la OMS. (15) Desde entonces, otras instituciones mundialmente reconocidas como la Asociación Americana de Diabetes consideran también a la HbA1c para el diagnóstico de DM. (16) Sin embargo, se recomienda el uso de HbA1c para el diagnóstico de DM sólo si existen medidas estrictas que aseguren la calidad de la prueba, especialmente en países en desarrollo.

La prueba de HbA1c tiene ventajas prácticas muy importantes, particularmente porque no hay necesidad de ayunar. En general la HbA1c se realiza en un laboratorio a través de la obtención de una muestra de sangre, pero también se puede realizar en el POC con instalaciones y espacios limitados. La HbA1c POC se basa en una sola muestra de sangre de punción digital (capilar), que luego se aplica a un cartucho y se inserta en un analizador de escritorio; La HbA1c se cuantifica y se informa en minutos. Por lo tanto, la prueba HbA1c podría ser administrada por trabajadores de la salud capacitados, lo que sería beneficioso para entornos con recursos de personal limitados. (17) Un estudio demuestra que HbA1c POC podría ser comparable a la HbA1c medida en laboratorio, sin embargo esta prueba como tal no ha sido todavía recomendada para el diagnóstico de DM. (17)

En el presente documento evaluaremos a la HbA1c ya sea de laboratorio o POC comparada con la glucosa en ayunas para el diagnóstico de DM en pacientes con TB.

## **II. OBJETIVO**

Evaluar la precisión diagnóstica, así como otros documentos relacionados a políticas de cobertura de la hemoglobina glicosilada para la detección de diabetes en pacientes con diagnóstico de tuberculosis.

## **III. MÉTODO**

### **3.1 Formulación de pregunta PICO**

#### ***Formulación de pregunta PICO***

Se presenta la pregunta de investigación en la Tabla 1

**Tabla 1: Pregunta PICO**

Población	Personas con diagnóstico de tuberculosis
Intervención	Hemoglobina glicosilada (HbA1c): incluyendo HbA1c en punto de atención (POC) y procesada en laboratorio
Comparador	Glicemia en ayunas
Outcome/Desenlace	<ul style="list-style-type: none"><li>❖ Precisión diagnóstica para la detección de diabetes: incluyendo sensibilidad y especificidad.</li><li>❖ Aplicabilidad</li><li>❖ Costos</li></ul>
Diseño de estudio	<ul style="list-style-type: none"><li>❖ Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs)</li><li>❖ Estudios observacionales comparativos y no comparativos</li><li>❖ Revisiones Sistemáticas (RS)</li><li>❖ Estudios de calidad de vida comparativos</li><li>❖ Guías de Práctica Clínica (GPC)</li><li>❖ Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS)</li><li>❖ Evaluaciones económicas (EE) de la región</li></ul>

### 3.2 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE y EMBASE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de infectología y endocrinología, así como agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones económicas de la región.

La fecha de búsqueda se realizó hasta 25 de abril del 2020 y sólo se recabaron estudios en español e inglés.

Las estrategias de búsqueda detalladas se describen a continuación en la **Anexo 1**

Las instituciones consultadas, independientemente de ser encontradas con la estrategia de búsqueda o no, fueron las siguientes:

- Guidelines International Network (GIN)

- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)
- Canadian agency for drugs and technologies in health (CADTH)
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)
- RedETSA – OPS

### **3.3 Selección de estudios**

Debido a que se trata de evaluar la eficacia o efectividad de un dispositivo (HbA1c) se dio prioridad a ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) y RS de ECAs. Sin embargo, debido a que se trata de una tecnología de diagnóstico, se decidió incluir estudios observacionales de precisión diagnóstica y estudios observacionales de aplicabilidad/factibilidad. Se seleccionaron sólo revisiones sistemáticas que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por DARE (por sus siglas en inglés Database of Abstracts of Reviews of Effects) (20). Sólo se incluyeron evaluaciones económicas (EE) de la región latinoamericana. Sin embargo, debido a que preliminarmente se tenía conocimiento de la escasez de la información, se decidió tomar en cuenta estudios observacionales dentro de los criterios de selección.

La pregunta PICO y estrategia de búsqueda fue consensuada por el equipo elaborador y el equipo técnico de la UNAGESP. En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, para posteriormente ser analizados en formato de texto completo. Se planeó realizar un análisis de subgrupos de acuerdo con el tipo de desinfectante utilizado y las características adicionales (no de desinfección) si fuera necesario. El flujograma de la búsqueda se reporta de acuerdo a la Declaración PRISMA (del inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement) para el reporte de revisiones sistemáticas y meta-análisis. (21, 22)

### **3.4 Extracción de datos**

Los datos de cada fuente seleccionada fueron extraídos por un solo revisor y luego revisados por el equipo.

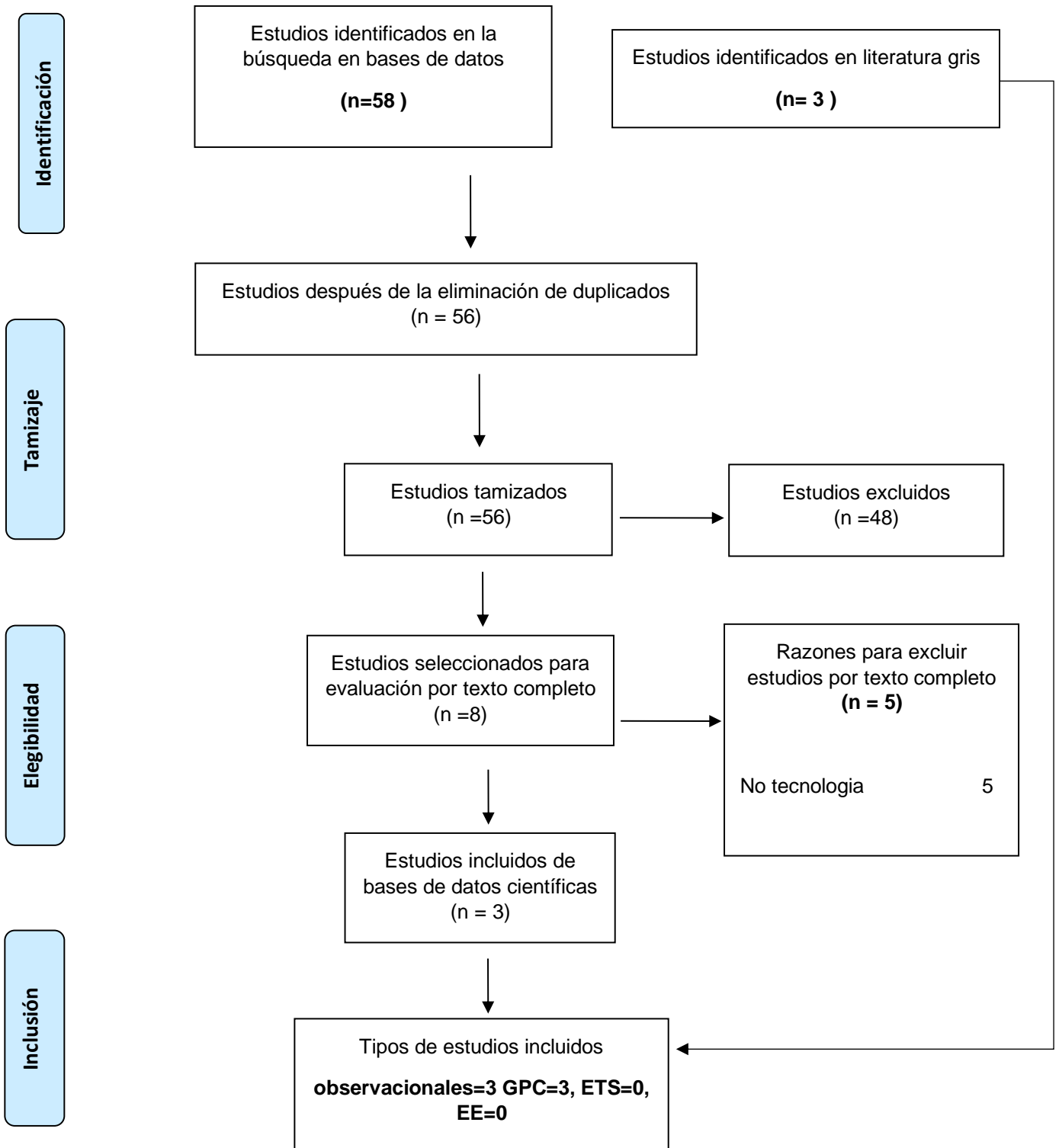
### **3.5 Evaluación de calidad metodológica**

Si fuera el caso, la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas fue evaluada por un revisor usando la herramienta AMSTAR-2 (Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews)(28). Esta herramienta es un cuestionario que contiene 16 ítems distintos y establece 7 dominios críticos para evaluar los métodos usados en las revisiones sistemáticas. Cada ítem es respondido con opciones simples: “sí”, cuando el resultado es positivo; “no”, cuando no se cumplió el estándar o hay información insuficiente para responder; y “sí parcial”, en casos en que hubo adherencia parcial al estándar. Finalmente se obtienen cuatro niveles de confianza: alta, moderada, baja y críticamente baja.

## **IV. RESULTADOS**

Se incluyeron tres estudios de precisión diagnóstica y tres guías de práctica clínica. No se encontraron ECAs, RS, ETS o evaluaciones económicas de la región. El flujograma de selección de estudios se presenta en el **Grafico 1**.

**Gráfico 1:** Flujograma PRISMA de selección



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).



#### 4.1 Estudios de precisión diagnóstica

Se seleccionaron tres estudios que evaluaron la precisión diagnóstica de HbA1c comparándola con GA para el diagnóstico de DM en pacientes con TB.

Un estudio multicentrico publicado en el año 2018 por Grint et al.(18) tuvo como objetivo evaluar la precisión diagnóstica de diferentes herramientas para el diagnóstico para la DM, incluidos los métodos de laboratorio y las puntuaciones de riesgo clínico, en pacientes con TB pulmonar recién diagnosticados en cuatro países de ingresos medios (Indonesia, Perú, Rumania, Sudáfrica). Se incluyeron 2185 individuos desde enero de 2014 hasta septiembre de 2016. Se utilizó HbA1c como el estándar de oro y se evaluó glucosa plasmática aleatoria, HbA1c POC, GA, entre otras mediciones. De acuerdo con nuestros objetivos, sólo reportaremos los resultados concernientes a la comparación de HbA1c POC y GA. En este estudio se encontró que la prevalencia general bruta de DM entre los pacientes con TB recién diagnosticados fue 283/2185 (13.0%; intervalo de confianza del 95%, IC: 11.6-14.4). Se tomaron dos diferentes puntos de corte para definir diabetes basado en el % de HbA1c ( $\geq 6.5$  y  $\geq 7$ ). El resumen de los resultados es presentado en la tabla 2.

Tabla 2: Resumen de resultados de precisión diagnóstica de Grint et al.

	HbA1c $\geq 6.5\%$ *			HbA1c $\geq 7.0\%$ *		
	Área bajo la curva (IC95%)	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	Área bajo la curva	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)
<b>Glucosa en ayunas</b>						
$\geq 4.8$ mmol/l	0.78 (0.70–0.85)	83.1 (71.0–91.6)	47.7 (44.6–50.9)	0.87 (0.76–0.99)	87.5 (67.6–97.3)	46.8 (43.7–49.9)
$\geq 5.2$ mmol/l		74.6 (61.6–85.0)	65.8 (62.8–68.8)		87.5 (67.6–97.3)	64.7 (61.7–67.2)
$\geq 7.0$ mmol/L		35.6 (23.6–49.1)	98.4 (97.3–99.1)		75.0 (53.3–90.2)	98.1 (97.1–98.9)
<b>HbA1c en punto de atención</b>						
5.7%	0.81 (0.75–0.86)	81.3 (71.8–88.7)	56.2 (53.8–58.5)	0.93 (0.87–0.99)	91.7 (80.0–97.7)	55.6 (53.2–57.9)
6.2%		75.8 (65.7–84.2)	70.4 (68.2–72.6)		91.7 (80.0–97.5)	69.8 (67.7–71.9)
6.5%		59.3 (48.5–69.5)	88.7 (87.2–90.2)		89.6 (77.3–96.5)	88.4 (86.8–89.8)

\* Estándar de oro

Para los dos valores de HbA1c tomada en laboratorio, se encontró que la GA tiene una menor área bajo la curva comparado con HbA1c en POC (HbA1c  $\geq 6.5\%$ : Área bajo la curva=0.78

(0.70–0.85) vs 0.81 (0.75–0.86) y HbA1c  $\geq$ 7.0%: área bajo la curva 0.87 (0.76–0.99) vs 0.93 (0.87–0.99) respectivamente.

El límite de diagnóstico óptimo para una medición de HbA1c en punto de atención fue  $\geq$  6.0%, que alcanzó una mayor sensibilidad (75.8% versus 59.3%), pero una especificidad más baja (70.4% versus 88.7%) que el punto de corte estándar utilizado para HbA1c. El límite estándar  $\geq$  7.0 mmol / L para la GA alcanzó una alta especificidad (98.4%), pero baja sensibilidad (35.6%), mientras que el límite óptimo para la GA fue  $\geq$  5.2 mmol /L.

Este mismo estudio describe narrativamente la factibilidad de realizar las pruebas durante el estudio. Se menciona que las pruebas de ayuno pueden ser difíciles de obtener en clínicas de tuberculosis. De los participantes a los cuales se les asignó GA sólo a 45% se le pudo realizar la prueba, mientras que de en los que se asignó HbA1c el 95% se realizó la prueba. En este estudio, los trabajadores de la salud también se mostraron reacios a pedirles a los pacientes que regresen en ayunas, ya que consideraron que la medicación antituberculosa debería tomarse idealmente con alimentos para reducir las náuseas (y aumentar la adherencia del paciente). Por lo tanto, hubo una fuerte preferencia entre el personal y los pacientes por una estrategia de detección que se pudiera completar rápidamente, en una sola visita, sin ayuno previo.

Otro estudio publicado en el año 2017 por Aftab et al. (19) tuvo como objetivo comparar la precisión diagnóstica de HbA1c y GA en la detección de DM en pacientes con TB. En este estudio se tomó la prueba de tolerancia de la glucosa como estándar de oro. Se incluyeron 268 individuos con nuevo diagnóstico de TB en un hospital terciario en Lahore, Pakistán. El diagnóstico de DM se basó en los criterios de la OMS: los umbrales fueron  $\geq$ 48 mmol / mol ( $\geq$ 6.5%) para HbA1c y  $\geq$ 7.0mmol / l para glucosa en plasma en ayunas.

La proporción de participantes diagnosticados con DM fue del 4,9% (n = 13). El área bajo la curva fue de 0,79 (IC del 95%: 0,64 a 0,94) para HbA1c y 0,61 (IC del 95%: 0,50 a 0,73) para la GA, siendo esta diferencia no significativa (P = 0,07). El resumen de los resultados se presenta en la Tabla 3.

Tabla 3: Resumen de resultados de precisión diagnóstica de Aftab et al.

	Test de tolerancia de la glucosa*		
	Área bajo la curva (IC95%)	Sensibilidad	Especificidad
Glucosa en ayuna			
$\geq$ 7.0 mmol/L	0.61 (0.50 to 0.73)	15.4%	85.5%
HbA1c			
$\geq$ 6.5%	0.79 (0.64 to 0.94)	53.6	90.2

\* Estándar de oro. No se reportaron IC95% para la sensibilidad y especificidad

En el año 2013, Kumpatla et al.(20) publicaron un estudio con el objetivo de evaluar la precisión diagnóstica de HbA1c y GA para detectar la DM en pacientes recién diagnosticados con DM en India. DM fue definida a través de tolerancia de la glucosa. Se incluyeron 983 sujetos adultos en 7 unidades de TB: 4 áreas urbanas, 2 rurales y 1 semiurbana de Tamil Nadu, India, durante agosto de 2010 a marzo de 2011. HbA1c  $\geq$ 47.5mmol / mol se utilizó para el diagnóstico de diabetes. Se excluyeron los casos conocidos de sujetos con diabetes y el análisis final se realizó utilizando datos de 779 individuos. El rendimiento de las pruebas A1c y GA se evaluó frente a los resultados de la prueba de tolerancia de la glucosa (estándar de oro) mediante el análisis del área bajo la curva. La prevalencia de DM fue de 10,8%. Las áreas bajo la curva fueron 0.754 (IC95% 0.68-0.83; p <0.001) para A1c y 0.662 (IC 95% 0.58-0.74; p <0.001) para GA. El punto de corte de HbA1c de  $\geq$ 47.5 mmol/mol dio una sensibilidad de 59.1% y una especificidad de 91.7%, y los valores respectivos fueron 34.8% y 97.5% para GA en sujetos con DM. El resumen de estos resultados se presenta en la tabla 4.

Tabla 4: Resumen de resultados de precisión diagnóstica de Kumpatla et al.

	Test de tolerancia de la glucosa*		
	Área bajo la curva (IC95%)	Sensibilidad	Especificidad
Glucosa en ayuna			
$\geq$ 7.0 mmol/L	0.66 (0.58-0.74)	34.8%	97.5%
HbA1c			
$\geq$ 6.5%	0.75 (0.68-0.83)	59.1%	91.7%,

\* Estándar de oro

#### 4.2 Guías de práctica clínica

En el año 2018 The Union (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease) publicó una guía para el manejo de DM-TB. En este documento se recomienda a la GA, así como a la HbA1c para el diagnóstico de DM en pacientes con TB. Sin embargo, mencionan que HbA1c debe ser utilizada sólo si se cuenta con los recursos para su implementación. Además, mencionan que aunque la prueba de tolerancia a la glucosa oral es el estándar de oro para el diagnóstico de DM, es difícil para el uso rutinario en clínicas de TB.(21)

En el año 2019 se publicó la actualización de la Norma Técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. En este documento se menciona que todo

*Hemoglobina glicosilada para el diagnóstico de diabetes en pacientes con tuberculosis Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 011-2020*

paciente con TB debe tener una serie de pruebas de laboratorio de base. Dentro de estas, se menciona a la GA para la detección de DM. No se menciona otra tecnología.(22)

El Marco Colaborativo de control y manejo de tuberculosis y diabetes publicado por la Organización Mundial de la Salud en el año 2011 recomienda la vigilancia de DM en pacientes con TB. Menciona a demás que los métodos de elección deben depender de la disponibilidad de recursos, de la estructura del sistema de salud y de su capacidad. Se mencionan como alternativas la GA, HbA1c y la glucosa en plasma aleatoria.

Guías para el manejo de TB reconocidas a nivel mundial, toman en cuenta la importancia de identificar a población con diabetes como una entidad de riesgo alto, sin embargo, no hacen recomendaciones específicas acerca de los métodos diagnósticos. (23-25)

#### **4.3 Evaluación de tecnologías sanitaria**

No se encontraron evaluaciones de tecnología sanitaria que evaluaran la tecnología de interés.

#### **4.4 Evaluaciones económicas de Perú**

No se encontraron evaluaciones económicas de la región que evaluaran la tecnología de interés.

#### **4.5 Valoración del riesgo de sesgo**

No se encontraron ensayos clínicos ni revisiones sistemáticas de ECAs que evaluaran la tecnología de interés.

## **V. CONCLUSIONES**

La evidencia con respecto al uso de HbA1c para el diagnóstico de diabetes en pacientes con TB se basa en estudios de precisión diagnóstica. Dos estudios demuestran que la precisión diagnóstica de la HbA1c es mayor que la GA tomando como estándar de oro a la prueba de la tolerancia de la glucosa. Otro estudio, muestra que HbA1c POC es superior que la GA tomando como estándar de oro a la hemoglobina glicosilada en laboratorio. Un estudio menciona que los pacientes tanto como los profesionales de salud prefieren el uso de HbA1c debido a que no es necesario realizar ayuno. La norma técnica peruana del Ministerio de Salud recomienda a la GA como método de

diagnóstico para DM en pacientes recién diagnosticados con TB, mientras que la GPC de la Unión Internacional de Lucha contra la tuberculosis y la Organización Mundial de la Salud recomiendan el uso de GA o HbA1c indistintamente, mencionando que esta última debe ser usada sólo si el establecimiento respectivo tiene la capacidad de implementarla. No hay estudios de evaluación de tecnología sanitaria ni evaluaciones económicas de la región.

## **VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES**

MC elaboró la estrategia de búsqueda para las diferentes fuentes de información, MC seleccionó los estudios, además desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactaron la versión preliminar del documento, cuyos procedimientos y resultados fueron presentados y consensados con el equipo de UNAGESP. EG revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

## **VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS**

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

## **VIII. FINANCIAMIENTO**

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

## **IX. REFERENCIAS**

1. Tuberculosis. Geneva: Organización Mundial de la Salud; 2020. Available from: [https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab_1).
2. Tackling the dual burden of TB and diabetes for patients and their families. Geneva: Organización Mundial de la Salud (OMS); 2020. Available from: [https://www.who.int/tb/features\\_archive/tackling-burden-tb-diabetes/en/](https://www.who.int/tb/features_archive/tackling-burden-tb-diabetes/en/).

3. Alisjahbana B, van Crevel R, Sahiratmadja E, den Heijer M, Maya A, Iстриana E, et al. Diabetes mellitus is strongly associated with tuberculosis in Indonesia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(6):696-700.
4. Tok PSK, Liew SM, Wong LP, Razali A, Loganathan T, Chinna K, et al. Determinants of unsuccessful treatment outcomes and mortality among tuberculosis patients in Malaysia: A registry-based cohort study. *PLoS One.* 2020;15(4):e0231986.
5. Al-Rifai RH, Pearson F, Critchley JA, Abu-Raddad LJ. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(11):e0187967.
6. Faurholt-Jepsen D, Range N, PrayGod G, Jeremiah K, Faurholt-Jepsen M, Aabye MG, et al. Diabetes is a strong predictor of mortality during tuberculosis treatment: a prospective cohort study among tuberculosis patients from Mwanza, Tanzania. *Trop Med Int Health.* 2013;18(7):822-9.
7. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association.* 1998;15(7):539-53.
8. Mooy JM, Grootenhuys PA, de Vries H, Kostense PJ, Popp-Snijders C, Bouter LM, et al. Intra-individual variation of glucose, specific insulin and proinsulin concentrations measured by two oral glucose tolerance tests in a general Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia.* 1996;39(3):298-305.
9. Cummings ST, Fraser CG. Variability of capillary plasma glucose in healthy individuals in repeated 75 g oral glucose tolerance tests. *Annals of clinical biochemistry.* 1988;25 ( Pt 6):634-7.
10. Sherwin RS. Limitations of the oral glucose tolerance test in diagnosis of early diabetes. *Primary care.* 1977;4(2):255-66.
11. Peters AL, Davidson MB, Schriger DL, Hasselblad V. A clinical approach for the diagnosis of diabetes mellitus: an analysis using glycosylated hemoglobin levels. Meta-analysis Research Group on the Diagnosis of Diabetes Using Glycated Hemoglobin Levels. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 1996;276(15):1246-52.
12. Medow MA. Use of glycosylated hemoglobin levels for diagnosing diabetes mellitus. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 1997;277(3):211.

13. Tanaka Y, Atsumi Y, Matsuoka K, Mokubo A, Asahina T, Hosokawa K, et al. Usefulness of stable HbA(1c) for supportive marker to diagnose diabetes mellitus in Japanese subjects. *Diabetes research and clinical practice*. 2001;53(1):41-5.
14. Tsuji I, Nakamoto K, Hasegawa T, Hisashige A, Inawashiro H, Fukao A, et al. Receiver operating characteristic analysis on fasting plasma glucose, HbA1c, and fructosamine on diabetes screening. *Diabetes care*. 1991;14(11):1075-7.
15. Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes - present and future perspectives. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2019;5:5.
16. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S13-s28.
17. Huangfu P, Laurence YV, Alisjhabana B, Ugarte-Gil C, Riza AL, Walzl G, et al. Point of care HbA1c level for diabetes mellitus management and its accuracy among tuberculosis patients: a study in four countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(3):283-92.
18. Grint D, Alisjhabana B, Ugarte-Gil C, Riza AL, Walzl G, Pearson F, et al. Accuracy of diabetes screening methods used for people with tuberculosis, Indonesia, Peru, Romania, South Africa. *Bull World Health Organ*. 2018;96(11):738-49.
19. Aftab H, Ambreen A, Jamil M, Garred P, Petersen JH, Nielsen SD, et al. Comparative study of HbA1c and fasting plasma glucose vs the oral glucose tolerance test for diagnosis of diabetes in people with tuberculosis. *Diabet Med*. 2017;34(6):800-3.
20. Kumpatla S, Aravindalochanan V, Rajan R, Viswanathan V, Kapur A. Evaluation of performance of A1c and FPG tests for screening newly diagnosed diabetes defined by an OGTT among tuberculosis patients-a study from India. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;102(1):60-4.
21. Lin Y, Harries A D, Kumar A MV, Critchley J A, van Crevel R, Owiti P, et al. Management of Diabetes Mellitus-Tuberculosis. Paris-France: The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2018. Available from: [https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/english/TheUnion\\_DMTB\\_Guide\\_October2018\\_Text\\_AW\\_02.pdf](https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/english/TheUnion_DMTB_Guide_October2018_Text_AW_02.pdf).
22. Modificatoria de la NTS N 104 MINSA/DGSP V.01. Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las personas afectadas por tuberculosis. Aprobada por RM N752-2018/MINSA. Perú: Ministerio de Salud del Perú. Available from: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20190404114640.PDF>.
23. Tuberculosis. UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33/resources/tuberculosis-pdf-1837390683589>.

24. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. USA: American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control; 2016. Available from: <https://www.thoracic.org/statements/resources/tb-opi/diagnosis-of-tuberculosis-in-adults-and-children.PDF>.

25. Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Ecuador: Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis Guía de Práctica Clínica. Quito: Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Normatización; 2018. Available from: [https://www.paho.org/ecu/index.php?option=com\\_docman&view=download&category\\_slug=vigilancia-sanitaria-y-atencion-de-las-enfermedades&alias=708-guia-practica-clinica-prevencion-diagnostico-tratamiento-y-control-de-la-tuberculosis-2018&Itemid=599](https://www.paho.org/ecu/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=vigilancia-sanitaria-y-atencion-de-las-enfermedades&alias=708-guia-practica-clinica-prevencion-diagnostico-tratamiento-y-control-de-la-tuberculosis-2018&Itemid=599).



### Anexo1: Estrategias de búsqueda

Base de datos	Términos de búsqueda	Resultado
Pubmed/ MEDLINE	((("Glycated Hemoglobin A"[Mesh] OR HbA1[tiab] OR "Hb A1c"[tiab] OR "Glycosylated Hemoglobin A"[tiab] OR "Glycosylated Hemoglobin A1c"[tiab] OR "Glycohemoglobin A"[tiab])) AND (("Tuberculosis"[Mesh] OR Tuberculoses[tiab] OR "Kochs Disease"[tiab] OR "Mycobacterium tuberculosis Infection"[tiab]))	52
LILACS/ IBECs	tw:((mh:"Glycated Hemoglobin A" OR "hemoglobina glicosilada" OR "glycosilated hemoglobin" OR hba1) AND (tuberculosis OR mh:tuberculosis)) AND ( db:("LILACS"))	2
Cochrane Library	tuberculosis in Title Abstract Keyword AND "glycosylated haemoglobin" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	4