

REVISIÓN

Utilidad diagnóstica de la determinación de la HbA1c en prediabetes y diabetes tipo 2. Una revisión crítica de la evidencia y su aplicabilidad en contextos reales

Diagnostic utility of HbA1c measurement in prediabetes and type 2 diabetes. A critical review of the evidence and its applicability in real-life settings

María Natalia Forte¹, Lucas Damián Costa², Jorge Federico Elgart³, Luis Emilio Flores³

RESUMEN

Durante décadas la hemoglobina glicosilada (HbA1c) ha sido el biomarcador de referencia para evaluar el control glucémico crónico en personas con diabetes mellitus (DM). A partir del consenso internacional alcanzado en la última década, su utilidad como criterio diagnóstico, tanto para DM como para prediabetes, ha cobrado especial relevancia. Esta revisión examina la evolución del uso de la HbA1c, sus fundamentos bioquímicos, los métodos de medición y estandarización, así como la evidencia que respalda y cuestiona su valor diagnóstico. Se destacan las ventajas analíticas y clínicas del marcador, pero también las limitaciones derivadas de factores biológicos, metodológicos y contextuales, especialmente en países de ingresos medios. Asimismo, se analizan algunos estudios internacionales de relevancia y se cotejan con datos nacionales que cuestionan la universalidad del punto de corte de 6,5% propuesto por la *American Diabetes Association* (ADA). En conclusión, aunque la determinación de la HbA1c representa una herramienta robusta y conveniente, su implementación como prueba diagnóstica requiere ajustes locales basados en la evidencia y el acceso equitativo a tecnología de medición estandarizada.

Palabras clave: HbA1c; hemoglobina glicosilada; diagnóstico de diabetes; prediabetes; estandarización; cromatografía líquida de alta eficiencia.

ABSTRACT

For decades, glycated hemoglobin (HbA1c) has been the gold standard for assessing chronic glycemic control in people with diabetes. Based on the international consensus reached in recent years, its usefulness as a diagnostic criterion for diabetes and prediabetes has gained attention. This review examines the evolution of HbA1c use, its biochemical basis, measurement and standardization methods, as well as the evidence supporting and questioning its diagnostic value. We not only revised its analytical and clinical advantages, but also its limitations due to biological, methodological, and contextual factors, particularly those found in low- and middle-income countries. Likewise, some relevant international studies were compared with national data that question the universality of the 6.5% threshold recommended by the *American Diabetes Association* (ADA). In conclusion, although HbA1c is a robust and practical diagnostic tool, its adoption requires local validation and equitable access to standardized technologies.

Key words: HbA1c; glycated hemoglobin; diabetes diagnosis; prediabetes; standardization; HPLC.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2026; Vol. 60 (94-100)

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2026; Vol. 60 (94-100)

¹ Médica especialista en Clínica Médica, Universidad Nacional de La Plata (UNLP), Maestría en Diabetes, Universidad Favalaro, Docente de la Cátedra Libre de la Mujer-UNLP, Directora del Curso Universitario de la Universidad del Este (UDE), CEDIAB-MEPRIN, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

² Departamento de Bioestadística, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina

³ Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada (CENE-XA), Universidad Nacional de la Plata-Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (UNLP-CONICET), Facultad de Ciencias Médicas, Centro asociado Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires (CICPBA), La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Natalia Forte

E-mail: natalia_forte@hotmail.com

Fecha de trabajo recibido: 23/5/2025

Fecha de trabajo aceptado: 15/3/2026

Conflictos de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La reciente actualización del *Diabetes Atlas* de la *International Diabetes Federation* (IDF) indica que en 2024 vivían en el mundo unos 589 millones de adultos (entre 20 y 79 años) con diabetes mellitus (DM), y que su costo anual había superado por primera vez el trillón de dólares¹. Adicionalmente, proyecta que la cifra de personas con DM será de 853 millones en 2050 (con un aumento del 45 %), y alerta sobre el elevado porcentaje de casos que permanece sin diagnosticar (43%), subrayando la urgencia de instalar estrategias diagnósticas más eficaces, entre las que se incluye la evaluación local de la hemoglobina glicosilada (HbA1c)¹.

Fundamentos bioquímicos y evolución histórica de la HbA1c

La hemoglobina (Hb) es una proteína tetramérica que contiene dos cadenas α y dos cadenas β , y cuya función principal es el transporte de oxígeno. En 1958, Allen y Schroeder identificaron componentes menores de la Hb total (las fracciones A1a, A1b y A1c), separables mediante cromatografía de intercambio catiónico y caracterizados por su mayor carga negativa respecto de la Hb². Entre estos, la HbA1c resultó ser el producto de una modificación postraduccional no enzimática entre el grupo amino terminal de la cadena β y una molécula de glucosa, a través de una base de Schiff seguida por un arreglo de Amadori.

Este proceso de glicación refleja la exposición crónica de la Hb a concentraciones plasmáticas de glucosa, siendo más marcado en personas con hiperglucemia sostenida. Por lo tanto, el valor de la HbA1c refleja la glucemia promedio durante los 2 a 3 meses previos a su medición, dado que coincide con la vida media del eritrocito (aproximadamente 120 días)³.

En 1969, Rahbar observó que las personas con DM presentaban niveles anormalmente elevados de una de las fracciones de Hb, la fracción HbA1c. A partir de la década de 1970, la determinación de esta fracción de Hb comenzó a utilizarse para monitorizar el control glucémico. Su validación como predictor de complicaciones microvasculares fue consolidada por el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT, en DM1) y el *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS, en DM2), que demostraron una relación lineal entre los niveles de la HbA1c y la incidencia de complicaciones, así como una reducción significativa del riesgo por cada punto porcentual disminuido en la HbA1c^{4,5}.

Durante los años 1990 y 2000, múltiples comités de expertos propusieron su uso diagnóstico, pero el principal obstáculo fue la falta de estandarización metodológica entre laboratorios, lo que motivó el desarrollo de iniciativas como el *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) y el método de referencia de la *International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC), que permitieron alinear los valores de la HbA1c con los resultados obtenidos en los ensayos clínicos DCCT y UKPDS⁶.

El consenso alcanzado por el Comité Internacional de Expertos en 2009⁷, y ratificado por la *American Diabetes Association* (ADA) en 2010, recomendó el uso de un punto de corte de 6,5% para el diagnóstico de DM, y un rango de 5,7% a 6,4% como indicador de alto riesgo o prediabetes⁸. Sin embargo, aún persisten interrogantes sobre la validez universal de estos valores y su aplicabilidad en distintos contextos poblacionales^{9,10}.

Métodos de medición y estandarización de la HbA1c

La diversidad de métodos para la determinación de la HbA1c ha representado históricamente un obstáculo para su aceptación como criterio diagnóstico. Las diferencias metodológicas generaban variabilidad significativa entre laboratorios, lo que imposibilitaba establecer puntos de corte confiables y extrapolables. Por ello, desde fines de la década de 1990, diversas organizaciones han impulsado procesos de estandarización internacional para asegurar la trazabilidad de los resultados a estudios de referencia.

Uno de los métodos más ampliamente utilizados es la cromatografía líquida de alta eficacia (*high performance liquid chromatography*, HPLC), seleccionada como técnica de referencia en los estudios DCCT y UKPDS. Esta técnica separa las fracciones de Hb glicada en función de sus cargas mediante elución escalonada a través de columnas de intercambio catiónico. Ofrece alta precisión, aunque puede presentar interferencias ante la presencia de Hb fetal (HbF) o fracciones carbamiladas¹¹.

Otros métodos incluyen la cromatografía de afinidad, que mide la HbA1 total; la electroforesis y el isoelectroenfoco, con buena resolución pero menor precisión y mayor costo; y el ensayo inmunoturbidimétrico, que utiliza anticuerpos específicos contra la HbA1c. Este último presenta buena correlación con HPLC, aunque tiende a reportar valores ligeramente inferiores^{11,12}.

Para reducir la heterogeneidad entre resultados, se estableció el programa NGSP en 1996 con el fin de asegurar que los métodos comerciales fueran trazables a los valores obtenidos en el DCCT. En paralelo, la IFCC desarrolló un método de referencia basado en la liberación enzimática del hexapéptido terminal de la HbA1c que permitió expresar los resultados en unidades SI (mmol/mol). La *American Association for Clinical Chemistry* (AACC) impulsó el subcomité inicial de estandarización y, desde 1996, el *College of American Pathologists* (CAP) supervisa programas de aptitud que exigen concordancia estricta con los valores de referencia¹³.

A pesar de estos avances, no todos los países disponen de acceso equitativo a tecnologías estandarizadas. En contextos como América Latina, solo una fracción de los laboratorios utiliza métodos certificados por el NGSP o trazables a la IFCC, lo cual representa una limitación crítica para el uso diagnóstico de la HbA1c a nivel poblacional¹⁴.

Existen dos formas de informar los resultados de la HbA1c y ambas denotan la cantidad de Hb glicada en función de la Hb total. La diferencia radica en que una de las formas de expresión, la utilizada en el estudio DCCT y adoptada por el NGSP, lo hace como la fracción porcentual (%), mientras que la otra, adoptada por la IFCC, la expresa como los milimoles de HbA1c que se encuentran en la muestra por cada mol de Hb total (mmol/mol). Actualmente, existe una correspondencia entre ambos sistemas de unidades y diversas tablas de conversión han sido puestas a disposición del público¹⁵. En la práctica clínica se sigue utilizando con mayor frecuencia la unidad porcentual, particularmente en América y Europa. Para convertir resultados IFCC (mmol/mol) a NGSP (%), se utiliza la fórmula $\% = (0,0915 \times \text{mmol/mol}) + 2,15$.

Ventajas y limitaciones del uso diagnóstico de la HbA1c

El uso de la HbA1c como herramienta diagnóstica presenta múltiples ventajas clínicas y operativas. En primer lugar, no requiere que el paciente se encuentre en ayunas ni que se administre glucosa por vía oral como en la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). Esto mejora la comodidad del paciente y facilita la logística de obtención de muestras en atención primaria. Además, al reflejar la glucemia promedio de las últimas 8 a 12 semanas, la HbA1c evita sesgos relacionados con variaciones agudas del metabolismo glucídico¹⁶.

Otra ventaja significativa es su baja variabilidad intraindividual y una menor sensibilidad a factores preanalíticos, lo cual contribuye a su estabilidad como marcador clínico. Por estos motivos, ha sido incorporada en guías internacionales como una opción válida para el diagnóstico de DM2, siempre que se utilicen métodos estandarizados y validados^{10,17}.

No obstante, las limitaciones son también sustanciales, y deben considerarse especialmente en poblaciones vulnerables o con condiciones clínicas particulares. Entre los factores que pueden alterar los niveles de HbA1c se destacan:

- Trastornos hematológicos. Anemias ferropénicas, hemorragias, hemoglobinopatías (como HbS o HbC), esplenectomía o anemia aplásica modifican la vida media del eritrocito, alterando la exposición de la Hb a la glucosa y, por lo tanto, los valores de HbA1c^{18,19}.

- Enfermedad renal crónica (ERC). La presencia de Hb carbamylada en pacientes con niveles elevados de urea puede interferir en métodos como la HPLC, generando resultados falsamente elevados de HbA1c. Sin embargo, algunos métodos específicos logran discriminar estas interferencias, por lo que su uso sigue siendo posible si se elige adecuadamente el sistema de medición²⁰.

- Factores étnicos, edad y sexo. Diversos estudios demostraron que individuos de etnia afrodescendiente o asiática presentan valores de HbA1c naturalmente más elevados que los de etnia blanca, aún con niveles similares de glucemia. Asimismo, la HbA1c tiende a aumentar con la edad en aproximadamente 0,1 % cada 10 años²¹.

- Condiciones infecciosas o farmacológicas. Personas con VIH, hipertrigliceridemia severa, alcoholismo crónico o consumo de salicilatos pueden presentar valores alterados de la HbA1c sin que esto refleje un cambio real en la glucemia media²².

- Otros factores. Embarazo, hiperbilirrubinemia y transfusiones recientes también pueden distorsionar los valores^{16,17}.

En países de ingresos bajos y medios, además de estas limitaciones biológicas, se suman barreras económicas. El costo de la prueba de la HbA1c puede ser hasta 13 veces superior al de la glucemia en ayunas, lo cual representa una carga significativa para los sistemas de salud pública con recursos limitados¹⁴. Por ejemplo, en México, menos de 25% de los laboratorios reporta la HbA1c con métodos estandarizados, y el costo es entre 10 y 14 veces superior al de una glucemia en ayu-

nas²³. En consecuencia, aunque la HbA1c ofrece ventajas indiscutibles desde el punto de vista clínico, su aplicación como prueba diagnóstica universal debe considerar las limitaciones metodológicas, económicas y epidemiológicas del contexto en el cual se pretende implementar.

La HbA1c y su relación con las nuevas métricas que surgen del monitoreo continuo de glucosa

El uso cada vez más difundido de dispositivos de monitoreo continuo de glucemia intersticial (MCG) puso en evidencia el hecho de que la HbA1c por sí sola no refleja la dinámica real del control glucémico. Es así como pacientes con valores semejantes de HbA1c pueden presentar perfiles glucémicos diarios muy distintos, con diferencias claras en hipoglucemias, picos posprandiales y amplitud de fluctuaciones. Estos dispositivos generan muchísimas mediciones glucémicas intersticiales al día, y permiten cuantificar de forma rigurosa la variabilidad glucémica (VG) y desarrollar métricas como el cálculo del tiempo que el paciente pasa en rango glucémico objetivo (*time in range*, TIR), por encima (*time above range*, TAR) y por debajo (*time below range*, TBR) del mismo, así como el coeficiente de variación y el promedio glucémico diario y el cálculo estimado de la HbA1c a través de una fórmula matemática que incluye al promedio glucémico en su cálculo (*glucose management indicator*, GMI)^{24,25}. Estas variables se vinculan con resultados clínicos relevantes y por eso las principales guías internacionales recomiendan usarlas junto con la HbA1c para una valoración más completa. En el apartado “*Assessment of Glycemic Status*”, de la última guía de la ADA, se indica que el estado glucémico puede evaluarse mediante HbA1c y/o métricas de MCG, como TIR, TAR, TBR, VG y o glucosa media²⁶.

Evidencia internacional y nacional sobre su utilidad diagnóstica

Como se mencionó anteriormente, a partir del año 2010, la ADA incluyó en sus guías clínicas las recomendaciones que un año antes había propuesto el Comité Internacional de Expertos, integrado por representantes de la propia ADA, la IDF y la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD), mediante las cuales proponen utilizar un valor de HbA1c igual o superior al 6,5% como punto de corte para el diagnóstico de DM2, y un rango de entre 5,7% y 6,4% para identificar a individuos

con prediabetes^{9,10}. La justificación de la elección de estos puntos de corte se basa en estudios que correlacionaron niveles crecientes de HbA1c con el riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares, especialmente retinopatía. En este sentido, los datos del estudio DETECT-2, en el que se basó parte de esta recomendación, mostraron que la prevalencia de retinopatía moderada aumentaba significativamente por encima del valor del 6,5%²⁷. Sin embargo, otros trabajos han sugerido que dicho umbral podría no ser universalmente aplicable.

Por su parte, la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) también recomienda el uso de la HbA1c como criterio diagnóstico de DM cuando el resultado sea mayor o igual a 6,5%, siempre y cuando la determinación haya sido realizada con métodos certificados y estandarizados²⁸.

En Estados Unidos, por ejemplo, estudios basados en la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) encontraron diferencias en la sensibilidad y especificidad del punto de corte del 6,5%, según la etnia, edad y sexo de los individuos evaluados²⁹. En poblaciones asiáticas, como en Japón y Corea, se han propuesto valores de corte más bajos, entre 5,8% y 6,0%, para mejorar la sensibilidad diagnóstica^{30,31}. A su vez, el Reino Unido ha sugerido combinar la medición de la HbA1c con la glucemia en ayunas o la PTOG, especialmente en individuos asintomáticos o en aquellos con valores intermedios de HbA1c³².

En América Latina, un estudio realizado en el Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil, evaluó a más de 400 pacientes con DM2 diagnosticada por glucemia en ayunas, y halló que solo el 11,2% presentaba una HbA1c igual o mayor a 6,5%, lo cual se traduce en una baja sensibilidad (20,9%) y una alta especificidad (95,3%) para este valor de corte³³. Este hallazgo pone en evidencia el riesgo de subdiagnóstico al aplicar umbrales internacionales sin validación local.

En la Argentina, el Programa de Prevención de Diabetes de la Provincia de Buenos Aires (PPDBA) reclutó individuos con alto riesgo de desarrollar DM, y comparó el diagnóstico por PTOG con los valores de HbA1c determinados por HPLC. Los resultados mostraron que las personas diagnosticadas con DM2 o prediabetes según la PTOG presentaban valores de HbA1c por debajo de los umbrales propuestos por la ADA, lo que sugiere la necesidad de revisar los puntos de corte en nuestra población³⁴.

Estas discrepancias entre estudios evidencian que, si bien la HbA1c representa una herramienta

diagnóstica útil, su rendimiento varía según las características demográficas, clínicas y bioquímicas de las poblaciones. Esto refuerza la necesidad de contar con estudios de validación local antes de adoptar criterios diagnósticos establecidos por organismos internacionales.

Uso de la HbA1c en el diagnóstico de prediabetes

El uso de la HbA1c para identificar personas en riesgo de desarrollar DM2 es motivo de debate. Si bien la ADA propone el rango de 5,7% a 6,4% para definir la categoría de prediabetes, otros organismos internacionales no lo han adoptado con igual contundencia, principalmente debido a su baja sensibilidad y elevado costo en relación con la glucemia en ayunas³⁵.

La categoría de prediabetes incluye tanto a la glucemia en ayunas alterada como a la tolerancia a la glucosa alterada, y su identificación es clave para implementar estrategias preventivas. Sin embargo, se ha estimado que, utilizando la HbA1c en el rango propuesto por la ADA, solo se detectaría el 12% de los casos que efectivamente tiene disglucemia, frente al 25% que se detecta con glucemia en ayunas³⁶.

Asimismo, diferentes estudios han demostrado que el valor predictivo de la HbA1c para prediabetes mejora cuando se combina con otros marcadores, como la glucemia en ayunas, la PTOG o incluso marcadores clínicos como el índice de masa corporal o el *Finnish Diabetes Risk Score* (FINDRISC)^{34,37}. Esta combinación permitiría identificar mejor a los sujetos con mayor probabilidad de progresar a DM2, aunque con un costo operativo más alto.

En resumen, la determinación de la HbA1c puede ser un instrumento útil para identificar a individuos con prediabetes, pero su baja sensibilidad, especialmente en ciertas poblaciones, y su costo limitado en contextos de bajos recursos, restringen su uso como prueba única en estrategias de tamizaje poblacional³⁸.

Aportes recientes sobre la aplicabilidad de la HbA1c en contextos diversos

Diversos estudios recientes han ampliado la evidencia sobre la utilidad diagnóstica de la HbA1c en poblaciones y entornos heterogéneos. En Hong Kong, un ensayo clínico aleatorizado por conglomerados demostró que la estrategia de tamizaje oportunista con HbA1c capilar en el punto

de atención duplicó la tasa de detección combinada de DM2 (4,2%) y prediabetes (11,8%) en comparación con el método convencional basado en HbA1c venoso, con una aceptación significativamente mayor por parte de los pacientes (76% versus 38%)³⁹. Estos hallazgos resaltan la aplicabilidad del test capilar en contextos de atención primaria con limitaciones logísticas, como múltiples visitas o necesidad de ayuno.

En entornos de bajos recursos, como Uganda, un análisis de costo-efectividad comparó el rendimiento de la determinación de la HbA1c frente a la glucemia en ayunas (FPG) para tamizaje en atención ambulatoria desde la perspectiva social. A pesar de que la glucemia en ayunas mostró una sensibilidad marginalmente superior, la HbA1c presentó una mejor costo-efectividad (USD 6,74 versus 8,39 por caso correctamente diagnosticado) gracias a su mayor conveniencia y estabilidad analítica, sin requerir ayuno ni horarios restringidos⁴⁰.

De forma similar, un estudio realizado en China que empleó modelos poblacionales de Markov de costo-efectividad comparó tres estrategias de detección: glucemia capilar en ayunas, HbA1c venosa y HbA1c capilar en el punto de atención. Este análisis concluyó que la HbA1c capilar no solo presentó una mejor costo-efectividad, sino que dominó económicamente a las otras estrategias en contextos urbanos y rurales, con valores muy por debajo del umbral de disposición a pagar en ese país⁴¹.

En relación con la calibración diagnóstica, un estudio comunitario reciente efectuado en India, con la participación de 1353 individuos, reveló puntos de corte óptimos de HbA1c inferiores a los establecidos por la ADA. El valor de corte para DM2 fue de 6,34% (AUC = 0,90; sensibilidad 74%, especificidad 94%) y para prediabetes de 5,65%, lo que sugiere la necesidad de ajustar los umbrales diagnósticos según las características étnicas y epidemiológicas locales⁴².

En conjunto, estos aportes provenientes de Asia y África subrayan la eficacia clínica y la viabilidad económica del uso de la HbA1c en el punto de atención, y muestran cómo la adaptación de estrategias diagnósticas puede optimizar la detección precoz de la DM en diferentes contextos. Este tipo de evidencia resulta muy relevante para países como la Argentina, donde el Atlas IDF 2025 proyecta un incremento del 45% en la carga de DM hacia 2050¹.

CONCLUSIONES

La determinación de la HbA1c ha evolucionado desde ser considerada como una herramienta de monitoreo del control glucémico hacia su inclusión como criterio diagnóstico propuesto por sociedades científicas de referencia. Su capacidad para reflejar la glucemia media, su estabilidad preanalítica y su comodidad para el paciente la convierten en una opción atractiva en entornos clínicos.

Sin embargo, su implementación como criterio diagnóstico universal presenta limitaciones. Estas se relacionan tanto con factores biológicos que alteran su valor independientemente de la glucemia, como con barreras técnicas y económicas para su correcta estandarización, especialmente en países de ingresos medios como la Argentina.

La evidencia revisada cuestiona la aplicabilidad directa del umbral del 6,5% y sugiere que la calibración diagnóstica debe adecuarse a cada población. Estudios realizados en América Latina y, particularmente en nuestro país, demuestran una sensibilidad diagnóstica insuficiente cuando se utiliza este umbral, lo que podría llevar al subdiagnóstico de casos reales de DM2. En el caso de la prediabetes, la HbA1c presenta una utilidad más limitada y debería considerarse solo en combinación con otros marcadores.

Además, estudios recientes en Asia y África han demostrado que el uso de pruebas rápidas de la HbA1c en el punto de atención puede mejorar significativamente la tasa de detección de casos no diagnosticados, con alta aceptabilidad por parte de los pacientes y con un perfil de costo-efectividad favorable, incluso en sistemas de salud con recursos limitados. Estos hallazgos resultan especialmente pertinentes para la Argentina, donde se proyecta un aumento sustancial en la carga de DM para las próximas décadas.

En este contexto, se recomienda:

- Promover estudios poblacionales en la Argentina que permitan validar puntos de corte específicos para nuestra realidad epidemiológica y bioquímica.
- Fortalecer la implementación de métodos de medición estandarizados (HPLC o inmunturbidimetría trazables al NGSP/IFCC) en los laboratorios públicos.
- Evaluar el uso combinado de HbA1c y glucemia en ayunas para estrategias de tamizaje en poblaciones de alto riesgo, así como su combinación con los datos que surgen del uso de dispositivos de MCG.

- Considerar los aspectos económicos, operativos y de equidad antes de adoptar de forma masiva su uso diagnóstico.

La Hb glicosilada es sin dudas un marcador robusto, pero su uso clínico como criterio diagnóstico debe estar anclado a la evidencia local, la estandarización metodológica y la viabilidad del sistema de salud donde se aplique.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 11th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2025.
2. Allen DW, Schroeder WA, Balog J. Observations on the chromatographic heterogeneity of normal adult and fetal human hemoglobin. *J Am Chem Soc.* 1958;80(7):1628-34.
3. Rahbar S. An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics. *Clin Chim Acta.* 1968;22(2):296-8. doi: 10.1016/0009-8981(68)90372-0.
4. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al; Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993 30;329(14):977-86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352(9131):837-853.
6. Weykamp C, John WG, Mosca A, Hoshino T, Little R, Jeppsson JO, et al. The IFCC reference measurement system for HbA1c: a 6-year progress report. *Clin Chem* 2008 Feb;54(2):240-488. doi: 10.1373/clinchem.2007.097402.
7. World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 2011.
8. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. *Diabetes Care.* 2021 Jan;44(Suppl 1):S15-S33. doi: 10.2337/dc21-S002. Erratum in: *Diabetes Care.* 2021;44(9):2182. doi: 10.2337/dc21-ad09.
9. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(7):1327-34. doi: 10.2337/dc09-9033.
10. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010;33 Suppl 1(Suppl 1):S62-9. doi: 10.2337/dc10-S062. Erratum in: *Diabetes Care.* 2010 Apr;33(4):e57.
11. Lorenzo-Medina M, Uranga-Múgica B, Rus-Martínez A, et al. Comparación entre 2 sistemas analíticos para la determinación de la hemoglobina A1c: inmunturbidimetría versus cromatografía líquida de alta eficiencia. *Rev Lab Clin* 2013;6(4):145-50.
12. Chaila MZ, Viniegra M, Gagliardino JJ, Martínez A, Simesen de Bielke MG, Frusti M, Monaco L, Salgado P, Buso C, González CD, Commendatore VF. Glycated hemoglobin measurement. Comparison of three methods versus high performance liquid chromatography. *J Diabetes Sci Technol.* 2022;16(3):724-731. doi: 10.1177/1932296821997179.
13. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, Miedema K, Barr JR, Goodall I, et al; IFCC Working Group on HbA1c Standardization. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. *Clin Chem.* 2004;50(1):166-74. doi: 10.1373/clinchem.2003.024802.

14. García-Alcalá H, Ruiz-Argüelles A, Cedillo-Carvallo B. Effect of the method to measure levels of glycated hemoglobin on individual clinical decisions: comparison of an immunoassay with high-performance liquid chromatography. *Am J Clin Pathol* 2009 Sep;132(3):332-5. doi: 10.1309/AJCIPIWRO1ST6HCIY.
15. Diabetes.co.uk. HbA1c conversion calculator [Internet]. Disponible en: <https://www.diabetes.co.uk/hba1c-units-converter.html>.
16. Campuzano-Maya G, Latorre-Sierra G. La HbA1c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes. *Med Lab* 2010;16:211-4.
17. Cohen RM, Haggerty S, Herman WH. HbA1c for the diagnosis of diabetes and prediabetes: is it time for a mid-course correction? *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Dec;95(12):5203-6. doi: 10.1210/jc.2010-2352. PMID: 21131541; PMCID: PMC2999978.
18. El-Agouza I, Abu Shahla A, Sirdah M. The effect of iron deficiency anaemia on the levels of haemoglobin subtypes: possible consequences for clinical diagnosis. *Clin Lab Haematol*. 2002 Oct;24(5):285-9. doi: 10.1046/j.1365-2257.2002.00464.x.
19. Kaur G, Lakshmi PVM, Rastogi A, Bhansali A, Jain S, Teerawattananon Y, et al. Diagnostic accuracy of tests for type 2 diabetes and prediabetes. A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Nov 20;15(11):e0242415. doi: 10.1371/journal.pone.0242415.
20. De'Marziani G, Elbert AE. Hemoglobina glicada (HbA1c). Utilidad y limitaciones en pacientes con enfermedad renal crónica. *Rev Nefrol Dial Traspl* 2018;38(1):65-83.
21. Davidson MB, Schriger DL. Effect of age and race/ethnicity on HbA1c levels in people without known diabetes mellitus: implications for the diagnosis of diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(3):415-21. doi: 10.1016/j.diabres.2009.12.013.
22. Gómez-Pérez FJ, Valles-Sánchez VE, López-Alvarenga JC, Choza-Romero R, Ibarra-Pascual JJ, González-Orellana R, et al. Vitamin E modifies neither fructosamine nor HbA1c levels in poorly controlled diabetes. *Rev Invest Clin* 1996;48(6):421-4. PMID: 9028151.
23. Gómez-Pérez FJ, Aguilar-Salinas CA, Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Lerman Garber I, Rull JA. HbA1c for the diagnosis of diabetes mellitus in a developing country. A position article. *Arch Med Res*. 2010;41(4):302-8. doi: 10.1016/j.arcmed.2010.05.007.
24. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation. Recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019;42(8):1593-1603. doi: 10.2337/dci19-0028.
25. Yoshii H, Mita T, Katakami N, Okada Y, Osonoi T, Aso K, et al. The importance of continuous glucose monitoring-derived metrics beyond HbA1c for optimal individualized glycemic control. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(10):e3990-e4003. doi: 10.1210/clinem/dgac459.
26. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic goals and hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes 2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Suppl 1):S128-S145.
27. Sabanayagam C, Liew G, Tai ES, Shankar A, Lim SC, Subramaniam T, et al. Relationship between glycated haemoglobin and microvascular complications: is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes? *Diabetologia*. 2009;52(7):1279-89. doi: 10.1007/s00125-009-1360-5.
28. Maselli M, Llanos I, Lucarelli C, Fenili C, Ruibal G, Valdez S. Opiniones y recomendaciones de la Sociedad Argentina de Diabetes. Hemoglobina A1c. *Rev Soc Arg Diab* 2023; 57(1):20-23.
29. Buell C, Kermah D, Davidson MB. Utility of A1C for diabetes screening in the 1999 2004 NHANES population. *Diabetes Care*. 2007; 30(9):2233-2235. doi: 10.2337/dc07-0585.
30. 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 Res Clin Pract*. 2001 Jul;53(1):41-5. doi: 10.1016/s0168-8227(01)00226-1.
31. Kim KS, Kim SK, Lee YK, Park SW, Cho YW. Diagnostic value of glycated haemoglobin HbA(1c) for the early detection of diabetes in high-risk subjects. *Diabet Med*. 2008 Aug;25(8):997-1000. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02489.x.
32. NHS Health Check. Vascular risk assessment and management: best practice guidance. London: Department of Health; 2009. Disponible en: <http://www.dh.gov.uk>
33. Cavagnoli G, Comerlato J, Comerlato C, Renz PB, Gross JL, Camargo JL. HbA(1c) measurement for the diagnosis of diabetes: is it enough? *Diabet Med*. 2011 Jan;28(1):31-5. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03159.x.
34. Gagliardino JJ, Elgart JF, Bourgeois M, Etchegoyen G, Fantuzzi G, Ré M, et al. Diabetes primary prevention program: New insights from data analysis of recruitment period. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018 Jan;34(1). doi: 10.1002/dmrr.2943.
35. Bennett CM, Guo M, Dharmage SC. HbA(1c) as a screening tool for detection of Type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med*. 2007;24(4):333-43. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02106.x. Epub 2007 Mar 15. Erratum in: *Diabet Med*. 2007 Sep;24(9):1054.
36. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;78(3):305-12. doi: 10.1016/j.diabres.2007.05.004.
37. Ko GT, Chan JC, Yeung VT, Chow CC, Tsang LW, Li JK, et al. Combined use of a fasting plasma glucose concentration and HbA1c or fructosamine predicts the likelihood of having diabetes in high-risk subjects. *Diabetes Care*. 1998;21(8):1221-5. doi: 10.2337/diacare.21.8.1221.
38. Chaila MZ, Viniegra M, Gagliardino JJ, Lucarelli C, Maccallini G, Frusti M, Elbarcha O, Louzan S, Salgado P, González CD, Commendatore VF. Glucemia en ayunas entre 100 y 109 mg/dL versus prediabetes según hemoglobina glicosilada. *Rev Soc Arg Diab* 2022;56(2):51-6.
39. Chan L, Yu EYT, Wan EYF, Wong SYS, Chao DVK, Ko WWK, et al. Improving type 2 diabetes detection among at-risk individuals comparing the effectiveness of active opportunistic screening using spot capillary-HbA1c testing and venous HbA1c testing: a cluster randomized controlled trial. *BMC Med*. 2025;23:190. doi:10.1186/s12916-025-04007-z.
40. Kasujja FX, Daivadanam M, Mayega RW, Nuwaha F, Kusolo R, Ekirapa E. Glycated haemoglobin versus fasting plasma glucose for type 2 diabetes point of care screening: a decision model cost-effectiveness analysis. *BMC Health Serv Res* 2025;25:664. doi:10.1186/s12913-025-12840-4.
41. Shao Q, Xie X, Wang L, Gao L, Hu Y, Zhang Y. Point-of-care testing HbA1c screening for type 2 diabetes in urban and rural areas of China: a cost-effectiveness analysis. *Front Public Health*. 2024;12:1438945. doi: 10.3389/fpubh.2024.1438945.
42. Gaidhane S, Sah R, Zahiruddin QS, Khatib N, Telrandhe S, Choudhary S, et al. Hemoglobin A1c to detect prediabetes or type 2 diabetes mellitus in a rural population of Wardha district in India. *J Diabetol* 2024;15(2):195-203. doi:10.4103/jod.jod_122_23.