Novus Diagnostics, S.A.
Donde la calidad es un hábito

NEWSLETTER
HGG-031

Hemoglobina Glicada y Hemoglobinopatías

¿Qué sabemos ya sobre la hemoglobina?

Como hemos descrito en las revisiones anteriores, la hemoglobina está compuesta por 4 cadenas de globina.

La hemoglobina adulta o HbA es la forma más abundante y está compuesta por dos cadenas alfa y dos cadenas beta. En el feto, la hemoglobina fetal o HbF es la predominante, y está conformada por dos cadenas alfa y dos cadenas gamma. Tras el nacimiento, la hemoglobina fetal puede persistir en minoría en adultos normales.

Existe además otra hemoglobina que también puede persistir tras el nacimiento: la HbA2, compuesta por dos cadenas alfa y dos cadenas delta.

Por otra parte, puede haber variantes de hemoglobinas, siendo las más comunes a nivel mundial en orden descendente: HbS, HbE, HbC y HbD. Todas ellas tienen la sustitución de un solo aminoácido de la cadena beta.

En Estados Unidos, la HbC es la segunda variante más prevalente y la HbE la tercera. En cuanto a la HbS y HbC son frecuentemente detectadas en población afroamericana. Y finalmente, con respecto a la HbE, tiene una mayor prevalencia en personas del sudeste asiático y la HbD en personas de la región de Punjab en India.

En cuanto a las manifestaciones clínicas y analíticas de las variantes de hemoglobina, sabemos que la HbS causa la anemia drepanocítica, la cual puede ser potencialmente grave debido a la obstrucción vascular e infarto del tejido. La enfermedad HbC o HbCC habitualmente se presenta con concentraciones de hemoglobina normales o anemia leve o moderada. Los individuos con HbSC o enfermedad drepanocítica con HbC pueden sufrir anemia hemolítica crónica leve o moderada. Los individuos homocigotos a HbE o enfermedad HbEE suelen ser asintomáticos y aquellos con HbD o enfermedad Punjab pueden tener anemia hemolítica leve.

A nivel mundial, el 7% de la población es portadora de una variante de hemoglobina. Además, se estima que en el 2030 26 millones de personas serán tanto portadoras de una variante hemoglobina y tendrán el diagnóstico de diabetes mellitus.

¿Qué es la hemoglobina glicada?

La hemoglobina glicada o hemoglobina A1c (HbA1c) es un biomarcador que se utiliza de forma habitual para el manejo y monitorización de pacientes con diabetes mellitus. Además, es capaz de predecir las complicaciones futuras de la enfermedad.

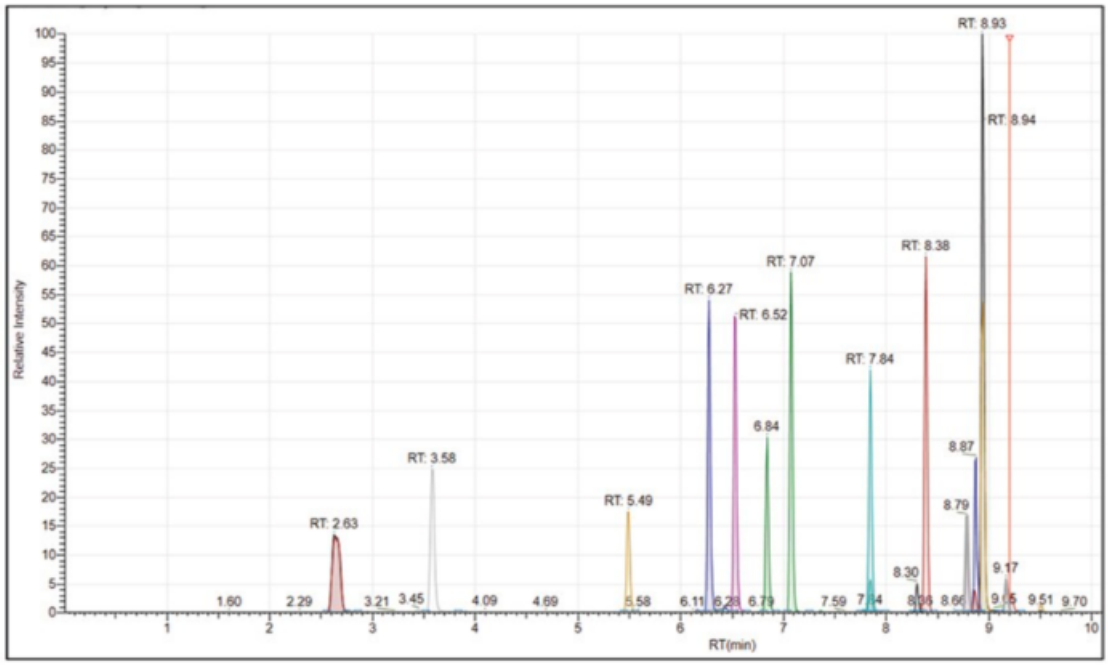
A nivel bioquímico, el proceso de glicación se define como la unión no enzimática de la glucosa a los aminoácidos de las proteínas. Por lo tanto, la HbA1c es la unión específica de la glucosa a la valina N-terminal de la cadena beta de la hemoglobina. La HbA1c es la proporción más alta de hemoglobinas glicadas y a diferencia de otras fracciones de hemoglobina glicada, puede ser separada fácilmente gracias a su carga neta.

Por otro lado, se utiliza el término hemoglobina glicada total para referirse a la HbA1c y a otras hemoglobinas glicadas con la unión de glucosa en una N-terminal diferente.

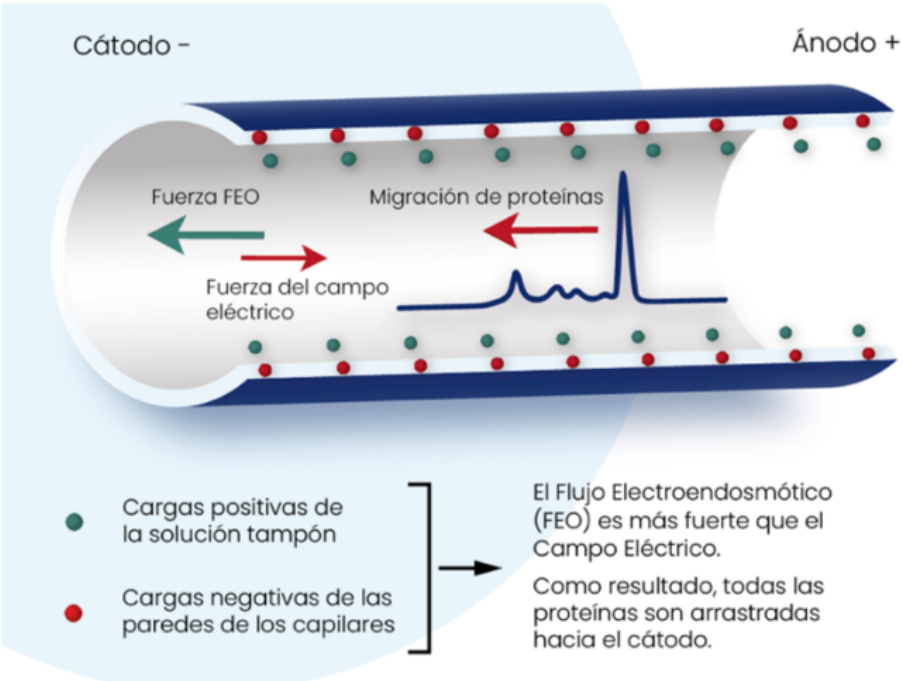
¿Cómo se mide la HbA1c y cómo funcionan las diferentes metodologías?

En la actualidad existen diferentes metodologías para la detección de la HbA1c:

1. **Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC):** es una técnica que es capaz de separar, identificar y cuantificar compuestos semi y no volátiles en muestras líquidas. Esta separación requiere de un flujo a presión desde una fase móvil (líquida)a una columna estacionaria (sólida). La fase móvil arrastra la muestra a través de la columna hacia el detector, y porteriormente los analitos se separan gracias a la interacción con la columna estacionaria. Posteriormente el detector realiza la medición y un sistema de datos cromatográficos lo traduce a las señales detectados y realiza un cromatograma donde el axis x es el tiempo y el axis y es la señal específica generada por el detector.



2. Electroforesis capilar: técnica que utiliza un tubo capilar de diámetro pequeño para separar e identificar moléculas cargadas. Las moléculas son separadas según su movilidad electroforética a un pH específico en un tampón alcalino. Por lo tanto, la separación se produce de acuerdo con el pH del electrolito y el flujo electroendosmótico.



3. **Cromatografía de afinidad al boronato:** es capaz de medir la HbA1c al separar la hemoglobina glicada de la no glicada debido a la capacidad reversible del ácido borónico a unirse a los grupos cis-diol de la glucosa en hemoglobina glicada.

4. **Ensayo enzimático:** requiere de una proteasa para digerir la hemoglobina.y producir fructosil-aminoácido que por la acción de una oxidasa produce peróxido de hidrógeno. Este método necesita de 4 pasos: hemólisis, proteólisis, reacción enzimática 1) (en esta reacción se produce el peróxido de hidrógeno, reacción enzimática 2 (al utilizar la enzima peroxidasa de rábano se promueve la producción a partir del peróxido de hidrógeno de un cromógeno. Posteriormente, la señal que emite el cromógeno es cuantificado y es proporcional a la concentración de aminoácidos de valina glicados presentes en la muestra.

5. **Inmunoensayo:** utilizan anticuerpos contra una secuencia de aminoácidos que varían de 3 a 8 de la fracción N-terminal de la hemoglobina glicada.

¿Puede haber interferencias de las variantes de hemoglobina al medir la HbA1c?

Diferentes estudios han comparado las diferentes metodologías a la hora de medir la HbA1c en pacientes con hemoglobinopatías, pues se conoce que estas variantes pueden dificultar la medición precisa de la HbA1c.

En los últimos años, se han desarrollado analizadores que sean capaces de realizar una medición correcta a pesar de la presencia de una variante de hemoglobina.

En un estudio realizado en el 2024 con 63 muestras con diferentes variantes hemoglobina (HbA, HbS, HbC, HbD y HbE), se comparó la eficacia de las diferentes metodologías para obtener un resultado preciso de HbA1c. Los autores observaron que la mayoría de las metodologías no presentaron interferencias significativas con muestras con HbS, HbC, HbD y HbE. Sin embargo, uno de los equipos de HPLC presentó una curva negativa en el cromatograma al medirse la HbA1c en presencia de variantes de hemoglobina.

Por otra parte, también se evaluó la interferencia de la hemoglobina fetal o HbF a la hora de medir la HbA1c. Como sabemos, esta hemoglobina puede encontrarse elevada en mujeres embarazadas, pacientes con talasemias, enfermedad drepanocítica o en algunas condiciones raras en donde los adultos continúan produciéndola. En este estudio realizado, se observó interferencia de la HbF en todas las metodologías, debido a la conformación de la HbF pues tiene una cadena gamma pero no tiene ninguna cadena beta o fracción HbA1C. Esto se debe a que la cadena gamma de la HbF es más susceptible a la acetilación que a la glicación por su terminación de glicina.

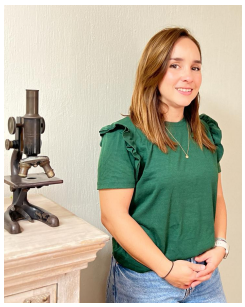
A pesar de los resultados de este estudio, habrá que considerar que las muestras procesadas eran pequeñas y que, además, existen otras variantes que no fueron incluídas. Por lo tanto, en la práctica clínica habrá que individualizar según la población con la que se trabaja y sus variantes de hemoglobina más comunes.

Bibliografía:

1. *Little RR, Roberts WL. A review of variant hemoglobins interfering with hemoglobin A1c measurement. J Diabetes Sci Technol. 2009 May 1;3(3):446-51. doi: 10.1177/193229680900300307. PMID: 20144281; PMCID: PMC2769887.*

2. *Li M, Ge S, Shu X, Wu X, Liu H, Xu A, Ji L. Interference of hemoglobin variants with HbA1c measurements by six commonly used HbA1c methods. Lab Med. 2024 Nov 4;55(6):708-712. doi: 10.1093/labmed/lmae034. Erratum in: Lab Med. 2025 May 9;56(3):320. doi: 10.1093/labmed/lmae073. PMID: 38801245.*

3. *https://www.sebia.com/es-es/technologies/electroforesis-capilar/ https://www.thermofisher.com/gt/en/home/industrial/chromatog...*



Dra. Alexa Núñez (PhD MD)

Médico y Cirujano egresada de la Universidad Francisco Marroquín de Guatemala. Realizó su formación en Neumología en el Hospital Vall d´Hebron de Barcelona y posteriormente Doctorado en Medicina en la Universidad Autónoma de Barcelona, España. En la actualidad trabaja como Gerente de Mercadeo Científico de Novus Diagnostics de Guatemala.