

La hemoglobina glucosilada como test diagnóstico

Mateu Seguí Díaz

Médico de familia. Unidad Básica de Salud Es Castell. Menorca

La modificación del punto de corte, de 140 mg/dl del National Diabetes Data Group (NDDG) en 1979 y aceptados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a los actuales ≥ 126 mg/dl propuestos por la American Diabetes Association (ADA) en 1997 y aceptados por la OMS en 1998, no demostró cambios en las complicaciones a largo plazo, como mostró la encuesta National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), pues la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) entre 126-140 mg/dl, que es la diferencia entre la definición de 1979 y la de 1997, suele encontrarse en rango de buen control metabólico¹⁻⁶.

En efecto, la HbA_{1c} es la prueba que tiene más evidencias con las complicaciones relacionadas con la glucemia a largo plazo, según demuestran los grandes estudios United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) en el diabético tipo 2, y el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) en el diabético tipo 1⁷⁻⁸. Esto se debe a que la HbA_{1c} supone la determinación directa de las consecuencias que la glucosa sanguínea tiene sobre el organismo, al medir la glucosilación de las proteínas (la causa fundamental)⁹. Así, explicaría de alguna manera su relación con las complicaciones micro y, en menor grado, macroangiopáticas del diabético. Recientemente el estudio ADAG (A1c Derived Average Glucosa) también ha demostrado que la HbA_{1c} tiene una correlación con la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular del diabético¹⁰.

Por todo ello, la HbA_{1c} no sería más que un sistema indirecto de medición de la glucemia basado en la porción de la hemoglobina sanguínea (HbA_1) que ha reaccionado con la glucosa circulante, de tal modo que su valor nos informaría del control metabólico del diabético en los últimos dos o tres meses y tiene, como se ha demostrado hace un par de años con el ADAG ya nombrado, una correlación directa con el valor glucémico medio¹¹. Es decir, es en buena medida proporcional al nivel de glucosa que ha tenido el paciente durante ese tiempo y tiene una íntima relación con la probabilidad de contraer complicaciones con el tiempo (UKPDS/DCCT).

Por ello, la ADA, la International Diabetes Federation (IDF) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) propusieron el mes de julio de 2009, y quedó reflejado en los estándares de la ADA de este año¹², que la HbA_{1c} sea un método diagnóstico de la misma forma que lo es la glucemia basal (GB) o la prueba de tolerancia oral a la glucosa (SOG), habida cuenta de sus ventajas. Pues, además de ser una manera de expresar el valor glucémico medio, tiene menor variabilidad biológica, no precisa ayuno, no se ve afectada por los valores extremos de la glucosa y es, hoy por hoy, el valor de referencia para controlar el tratamiento.

No es de extrañar, por tanto, que la HbA_{1c} , al tiempo que es el patrón del seguimiento, pueda serlo a la vez del diagnóstico del diabético. Sin embargo, esto ha supuesto solucionar dos problemas: por un lado, el de estandarizar la determinación de la HbA_{1c} y, por otro, fijar el valor de glucemia media que le corresponde a cada valor de HbA_{1c} . En primer lugar, la determinación de la HbA_{1c} se hace por distintos métodos. El método clásico a partir de los grandes estudios es el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) utilizando los resultados del DCCT (NGSP/DCCT), según automonitoreización glucémica, y se da en forma de porcentajes de la hemoglobina que ha sido glucosilada (el límite suele fijarse según las guías en 7%); pero en nuestro país existen otros sistemas, como el que se expresa en unidades JDS/JSCC (Japanese Diabetes Society/Japanese Society of Clinical Chemistry) (japonés), etc. No obstante, se hacía necesario un método más preciso que se considerara de referencia y que midiera la fracción de hemoglobina glucosilada específicamente, no como el NGSP/DCCT, que valora diversas proporciones de hemoglobinas glicadas; esto es lo que aportó la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC), que se muestra en forma de mmol/mol. El problema es que ambos métodos no son equivalentes y existe una variación de al menos del 2% (una HbA_{1c} del 7% NGSP/DCCT sería equivalente a 9,4 mmol/mol según la IFCC, a una del 6% le correspondería 7,5 mmol/mol). Por ello, hace dos años (2007) las principales sociedades internacionales (EASD, ADA e IDF) y la

IFCC) acordaron facilitar una fórmula que hiciera equivalentes ambas unidades y procesos^{13,14}.

El segundo inconveniente versa sobre si la HbA_{1c} es equivalente a la glucemia: ¿porque no se estandariza ésta en las mismas unidades de la glucemia y se dan en forma de promedios? En este sentido, si bien era conocida la equivalencia de los valores de la HbA_{1c} con la glucemia media en el estudio DCCT⁷ basados en determinaciones de glucosa capilar (con ciertos márgenes de error), se diseñó un estudio en 507 personas durante tres meses (2.700 valores de glucosa por participante) mediante monitorización continua de la glucosa (cada 5 minutos) y tiras de glucosa capilar, el conocido como estudio ADAG¹¹, que finalizó hace dos años. El ADAG demostró que la relación entre la HbA_{1c} y el promedio de glucosa (eAG) es consistente en la mayoría de los subgrupos (edad, sexo, tipo de diabetes, etc.), pero no generalizable al no haberse estudiado según razas, condiciones (gestantes), individuos mal controlados, etc. A partir de aquí, la ADA, la IDF y la EASD, como ya comentamos, llegaron a un consenso y se publicó en los estándares de la ADA de 2010¹² que el punto de corte de la HbA_{1c} en el diagnóstico quede fijado en el 6,5%, pues es el umbral a partir del cual se han observado más complicaciones microvasculares (básicamente, retinopatía), y que se corresponde a la glucemia entre 126-154 mg/dl (tabla 1), si bien debe repetirse en dos ocasiones. El resto de los umbrales diagnóstico mediante la GB y la SOG se mantuvieron. Se hicieron excepciones en su aplicación en las gestantes y los niños.

A partir de aquí se ha generado una polémica sobre el posible infradiagnóstico, de extenderse este sistema. Al pare-

cer, la HbA_{1c} puede infravalorar el diagnóstico de diabéticos hasta en un 20-30%, en comparación con el método de la glucemia basal, según ciertos trabajos^{15,16}. Con el 6,5% de HbA_{1c}, según el método de NGSP/DCCT, la sensibilidad y especificidad de la prueba con respecto al estándar de oro glucémico de 126 mg/dl se aproxima al 60%.

Las ventajas de diagnosticar la diabetes mediante la HbA_{1c} son evidentes, pues se evita la variabilidad, no se precisa el ayuno y sólo se necesita una pequeña muestra de sangre para su determinación. Nos da información metabólica de los días o meses anteriores y actualmente se ha postulado que es el método menos costoso, de tal modo que, según los cálculos que nos mostraron en el Congreso de la EASD en Estocolmo, la HbA_{1c}, al contrario de lo que creemos, es la más barata (entre 21 y 37 euros) de todas las pruebas, menos costosa que la glucemia (51 euros) y que la SOG (146 euros), si valoramos todos los gastos inherentes a las horas perdidas para realizarse la prueba, a lo que hay que añadir en un caso el ayuno (GB), y en otro la dieta especial días antes con permanencia en el centro al menos dos horas (SOG), frente a la HbA_{1c}, que no precisa preparación.

Sin embargo, existen desventajas, que son especialmente importantes en países con gran mezcla racial; tal es el caso de las enfermedades hematológicas (hemoglobinopatías), especialmente prevalentes en ciertas razas, como en los afroamericanos, los oriundos de la cuenca del Mediterráneo o los asiáticos; así, el 10% de los 26 millones de afroamericanos en Estados Unidos tiene algún tipo hemoglobinopatía, o más próximamente en la isla de Menorca, por ejemplo (de donde es el firmante de este escrito), el 2,5% de la población es betatalasémica. Todo ello sin contar la gran cantidad de anemias ferropénicas subclínicas que en Estados Unidos afecta a 3,3 millones de mujeres y que puede ser la causa de la elevación en 1-1,5% de la HbA_{1c} de su valor habitual, antes de instaurar una terapia con hierro. La presencia de insuficiencia renal, por su parte, puede ser causa también de variaciones en la HbA_{1c}; también, por efecto de la edad, la HbA_{1c} se eleva un 0,4% por encima de los 70 años para la misma tolerancia a la glucosa; o de la raza, pues es 0,4% mayor en los afrocaribeños que en los europeos. La variabilidad entre laboratorios en la medición de la HbA_{1c} aún hoy es causa de disparidad, pues existen variaciones entre 5,8% y 7,2% en una muestra de 251 laboratorios en el Reino Unido para el valor umbral de 6,5%⁵.

Todo ello no es baladí si pensamos que del etiquetado de un individuo como diabético, al superar el umbral de 6,5%, o no se derivan consecuencias sociales (seguros de vida, etc.) y personales (tener una enfermedad) para toda la vida, cuando al final lo realmente importante no es aplicar un diagnós-

Tabla 1: Puntos de glucemia media con respecto a la HbA_{1c} según el estudio ADAG

	mg/dl*	mmol/l†
A _{1c} (%)		
5	97 (76-120)	5,4 (4,2-6,7)
6	126 (100-152)	7,0 (5,5-8,5)
7	154 (123-185)	8,6 (6,8-10,3)
8	183 (147-217)	10,2 (8,1-12,1)
9	212 (170-249)	11,8 (9,4-13,9)
10	240 (193-282)	13,4 (10,7-15,7)
11	269 (217-314)	14,9 (12,0-17,5)
12	298 (240-347)	16,5 (13,3-19,3)

Las cifras entre paréntesis son IC del 95%. * Regresión lineal eAG (mg/dl) = 28,7 x A_{1c} - 46,7. † Regresión lineal eAG (mmol/l) = 1,59 x A_{1c} - 2,59.

tico, sino identificar a las personas susceptibles de tener alteraciones microangiopáticas con el tiempo que puedan ser prevenidas.

Las novedades en el reciente Congreso de la EASD, celebrado en Estocolmo los días 19-23 de septiembre, en relación con las controversias generadas por el consenso de la ADA, la IDF y la EASD, publicado en los estándares de la ADA de 2010¹², sobre la cuarta premisa para el diagnóstico de la diabetes mellitus mediante el punto de corte del $\geq 6,5\%$ de la HbA_{1c} se saldó con una gran cantidad de comunicaciones orales y pósteres de gran calidad metodológica y con la confirmación provisional del consenso mencionado por el grupo de trabajo de la OMS por parte del Dr. K. G. M. M. Alberti, del Reino Unido, y la réplica del Dr. K. Borch-Johnsen, del Steno Diabetes Center, Gentofte (Dinamarca)¹⁷.

Dentro de las comunicaciones fue especialmente interesante la contribución de S. A. Mostafa et al.¹⁸, que compararon la validez de dos puntos de corte de la HbA_{1c} frente al punto propuesto por la ADA y refrendado por la OMS, frente a la SOG, como una manera de aumentar la validez de la prueba y disminuir los falsos positivos y negativos. Se realizó en 8.696 adultos sin diabetes entre 40-75 años de la cohorte LEADER, a los que se les sometió a una SOG que se confrontó con HbA_{1c} realizadas entre 2002-2008. La SOG detectó 291 (3,3%) diabetes mellitus no diagnosticadas previamente, la HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ mostró una sensibilidad del 62,1%, una especificidad del 97,7%, un valor predictivo positivo del 44,8% y un valor predictivo negativo del 98,9% en blancos europeos. La curva de Receiver Operating Characteristic (ROC) mostró un punto de corte de la HbA_{1c} de 6,1 (sensibilidad del 83% y especificidad del 87,8%). La HbA_{1c} entre 5,8-6,8% tuvo una alta sensibilidad (91,8%) y especificidad (99,6%) en los mismos individuos. Concluyó que el punto de corte óptimo sería más bajo que el 6,5% propuesto para todos los grupos étnicos. La utilización de un intervalo parece que tendría más validez que un solo punto umbral $\geq 6,5\%$ ¹⁸.

Como comunicación española, Cabré et al.¹⁹ investigaron la concordancia entre SOG, GB y HbA_{1c} dentro de un programa de salud en Cataluña (Prevention using Lifestyle, Physical Activity and Nutritional Intervention [DE-PLAN]), sobre adultos entre 45-75 años captados en 18 centros de Atención Primaria. Como cribaje se utilizó el cuestionario Finnish diabetes risk score (FINDRISC), la GB, la SOG y la HbA_{1c}. Se estudiaron 1.144 personas; de las 201 diagnosticadas de diabetes mellitus según la SOG, sólo 26 (12,9%) fueron clasificadas como diabéticas por ambos criterios (HbA_{1c}), y sólo 19 de los 75 diabéticos diagnosticados por GB tuvieron

critérios de diabetes mellitus según la HbA_{1c} (25,3%). Concluyeron nuestros compañeros que la aplicación de la HbA_{1c} en el diagnóstico generaba una drástica disminución de los diagnósticos de diabetes, en comparación con el cuestionario FINDRISC. La concordancia entre pruebas fue escasa, lo que desaconseja utilizar la HbA_{1c} para el diagnóstico en la población española. En este sentido, Boavidal et al.²⁰ (tabla 2) hicieron lo propio con la población portuguesa en prediabetes y diabetes (First diabetes prevalence study in Portugal [PREVADIAB]) no diagnosticada utilizando los valores de la HbA_{1c}, sobre 5.167 personas aleatorizadas en todo el país; encontraron que el 3,2% de la población tuvo una HbA_{1c} $\geq 6,5\%$, que al aplicarles la SOG el 65% tenía diabetes, el 29% prediabetes y el 6% no tenía diabetes mellitus. Mirándolo de otra manera, el 30% (intervalo de confianza al 95%: 23,6-36,4%) de los no diagnosticados previamente de diabetes mellitus tuvieron una HbA_{1c} $\geq 6,5\%$. Es decir, que con la HbA_{1c}, y como nos muestran otros estudios, el 30% serían falsos negativos y no serían diagnosticados de diabetes mellitus, a la vez que el 2,9% de la población con HbA_{1c} $< 5,7\%$ y el 13,9% de los de entre 5,7% y 6,4% tenían criterios de diabetes.

Abundando en el tema, Cosson et al.²¹, en Francia, establecieron el objetivo de evaluar el diagnóstico de la diabetes mellitus mediante los criterios de la SOG y de la HbA_{1c}, sobre 1.157 pacientes no diabéticos a los que se les practicó una SOG y una medición de HbA_{1c}, y sometidos a escalas de riesgo FINDRISC, Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance syndrome (DESIR) *score* y UKPDS *coronary risk score*. Se encontraron una sensibilidad y una especificidad de la HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ frente a la SOG del 45,9% y del 92,0%, respectivamente. En cuanto a la prediabetes, se encontró una sensibilidad y una especificidad de la HbA_{1c} 5,7-6,4% del 59,9% y 56,2%, respectivamente, lo que confirmó la escasa consistencia entre las dos pruebas (1/3 de los pacientes con una HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ tiene una SOG normal). Los pacientes con una HbA_{1c} $\geq 5,7\%$ y una SOG anormal son los que tienen mayor riesgo cardiovascular.

El Dr. K. G. M. M. Alberti, como representante de la OMS, declaró que:

1. Por razones prácticas, los test de la glucosa continúan siendo los preferidos para el diagnóstico. No se modifican los puntos de corte respecto a acuerdos previos (clasificación de 1998).
2. La HbA_{1c} puede ser utilizada como test diagnóstico, siempre que se garanticen las condiciones de calidad y sean valores estandarizados según las referencias internacionales (consenso de 2008).
3. El punto de corte $\geq 6,5\%$ es el recomendado para el diagnóstico de la diabetes. Un valor inferior a 6,5%

no permite excluir la diabetes, de modo que el diagnóstico se establecerá con otros test de glucosa. Se reafirmó esta posición con la aportación de los datos del DETECT-2 Collaboration.

4. Son necesarias más investigaciones para determinar puntos de corte inferiores a 6,5% que permitan identificar a la población con estados intermedios de hiperglucemia (glucemia basal alterada, intolerancia a la glucosa [ITG]).

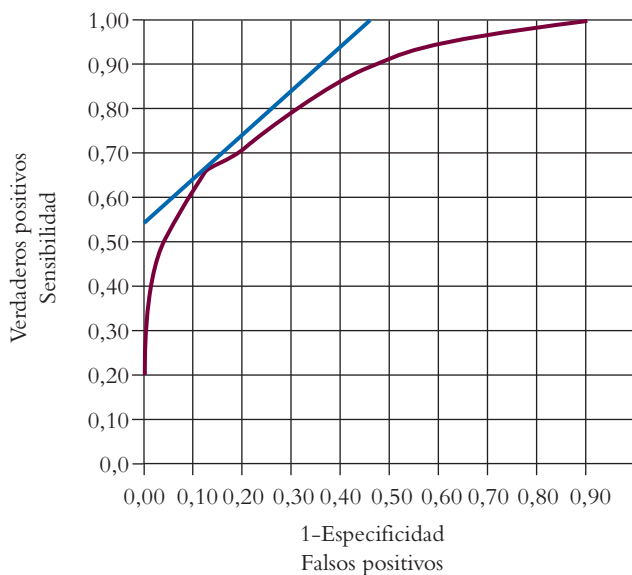
Apuntó que todos estos test deben ser repetidos con el mismo test, algo que diferencia a los postulados de la ADA, en los que podían ser distintos.

El Dr. Borch-Johnsen, integrante de DETECT-2 Collaboration, hizo un examen de las pruebas diagnósticas, la validez, la seguridad y el coste, estableciendo los pros y los contras de cada una de ellas.

Abundó en la iniciativa DETECT-2 Collaboration, un proyecto que la Federación Internacional de Diabetes (FID) y la OMS en 2002 plantearon como un estudio multicéntri-

co de alcance mundial y poblacional con la inclusión de distintas razas y el objetivo de detectar casos de diabetes mellitus tipo 2 e ITG precozmente y evaluar las implicaciones sanitarias. El proyecto se diseñó sobre estudios ya realizados con un mínimo de 500 personas, a las que se les hubiera realizado una SOG (sin ser diabéticas previamente) y de las que se dispusiera de datos antropométricos. Parte del estudio se basa en estudiar la mortalidad y la morbilidad del diabético (infarto agudo de miocardio, enfermedad isquémica cardíaca, amputaciones y derrame cerebral), según las distintas estrategias de cribaje. Así, como en principio se admitieron 43 centros con 135.383 personas de 27 países, la muestra utilizada para calcular los índices de validez y seguridad de las distintas pruebas frente a la presencia o no de retinopatía fue de 13 estudios, de 9 países, con 48.416 personas, entre las cuales había 28.898 con fotografía de fondo de ojo y HbA_{1c}. En éste se observó una sensibilidad de la SOG (87,2%) y de la HbA_{1c} (87,2%) en el punto de corte del $\geq 6,5\%$ y una especificidad del 77,7% y del 85,6% en relación con la presencia de retinopatía, en la que la HbA_{1c} se posicionaba, en opinión de este firmante, como la prueba con más puntos para ser el patrón de referencia de la diabetes.

Tabla 2: Validez y seguridad del punto de corte de la HbA_{1c} para la detección de la diabetes en una muestra poblacional en Portugal²⁰



	Sensibilidad	Especificidad
7,3	13,2	100,0
7,2	15,6	100,0
7,1	17,1	99,8
7,0	19,8	99,8
6,9	24,3	99,6
6,8	27,5	99,4
6,7	32,6	99,1
6,6	36,2	98,6
6,5	40,7	98,1
6,4	46,1	96,8
6,3	51,2	94,9
6,2	56,6	91,7
6,1	65,3	87,2
6,0	70,1	80,3
5,9	77,0	73,0
5,8	83,2	64,1
5,7	88,0	54,8
5,6	91,9	43,5
5,5	94,9	33,2
5,4	96,7	24,4
5,3	97,6	16,9
5,2	99,1	11,2
5,1	99,4	6,5
5,0	99,7	3,4

Boavida JM²⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-57.
2. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
3. 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. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
4. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al.; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-7.
5. Patel P, Macerollo A. Diabetes mellitus: diagnosis and screening. *Am Fam Physician* 2010;81(7):863-70.
6. Barr RG, Nathan DM, Meigs JB, Singer DE. Tests of glycemia for the diagnosis of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2002;137:263-72.
7. The 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;329:977-86.
8. 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;352:837-53.
9. Kilpatrick E, Bloomgarden ZT, Zimmet PZ. Is haemoglobin A1c a step forward for diagnosing diabetes? *BMJ* 2009;339:b4432.
10. Borg R, Kuenen JC, Carstensen B, Zheng H, Nathan DM, Heine RJ, et al.; on behalf of the ADAG Study Group. HbA(1c) and mean blood glucose show stronger associations with cardiovascular disease risk factors than do postprandial glycaemia or glucose variability in persons with diabetes: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study. *Diabetologia* 2010 [Epub ahead of print].
11. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ; A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008;31:1473-8.
12. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):s11-61.
13. Consensus Committee of The American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. Consensus statement on the worldwide standardization of the HbA1c measurement. *Diabetes Care* 2007;30(9):2399-400.
14. Goberna R, Aguilar-Diosdado M, Santos-Rey K, Mateo J. Documento de consenso para la armonización de resultados de HbA1C en España. *Av Diabetol* 2009;25:35-7.
15. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LG, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care* 2010;33:562-8.
16. Bao Y, Ma X, Li H, Zhou M, Hu C, Wu H, et al. Glycated haemoglobin A1c for diagnosing diabetes in Chinese population: cross sectional epidemiological survey. *BMJ* 2010;340:c2249.
17. Web EASD. <http://www.easd.org/>.
18. Mostafa S. A comparison of performance from using two HbA1c cut-points (a «rule-in, rule-out» spectrum) and one HbA1c cut-point to detect type 2 diabetes in a multi-ethnic cohort. Disponible en: <http://www.easd.org/easdwebfiles/annualmeeting/46thMeeting/Orals/33.htm>.
19. Cabre J. Moving to the new HbA1c diagnostic criteria has a deep impact on prevalence of gluco-metabolic abnormalities among high-risk Spanish population. Disponible en: <http://www.easd.org/easdwebfiles/annualmeeting/46thMeeting/Orals/33.htm>.
20. Boavida JM. Haemoglobin A1c in a population with pre-diabetes, diagnosed and previously undiagnosed diabetes. Disponible en: <http://www.easd.org/easdwebfiles/annualmeeting/46thMeeting/Orals/33.htm>.
21. Cosson E. Diagnosis of abnormal glucose levels in patients at high risk for the development of diabetes: A comparison of the oral glucose tolerance test and measurement of HbA1c following the American Diabetes Association recommendations 2010. Disponible en: <http://www.easd.org/easdwebfiles/annualmeeting/46thMeeting/Orals/33.htm>.