

Puesta al día: pruebas de laboratorio en Endocrinología y Nutrición

Estandarización de la glicohemoglobina. Unificación de resultados y nueva terminología

C. AULESA Y N. POTAU

Laboratorios Clínicos. Serveis Clínics Centrals. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebrón. Barcelona. España.

El control de la diabetes que realiza el endocrinólogo se ha fundamentado, a lo largo del tiempo, primero, en la glucosuria y, posteriormente, en las determinaciones de autocontrol de glucosa y de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}).

Dos estudios clínicos, DCCT¹ y UKPDS², impulsaron y prestigieron la utilización de la HbA_{1c} y establecieron las relaciones clínicas entre los valores de glucosa y las complicaciones microvasculares de la diabetes (neuropatía, retinopatía y nefropatía).

Sin embargo, desde su aparición, la determinación de la HbA_{1c} ha presentado controversias en relación con su falta de estandarización, lo que ha producido una amplia variabilidad entre los resultados de los distintos métodos. La creación del US National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), nacido del DCCT, con el fin de mantener y reproducir los resultados de este ensayo, dio lugar a la creación del estándar primario del DCCT³, que estableció el valor de referencia de individuos normales entre un 4 y un 6%. Paralelamente, otros países crearon sus respectivos estándares primarios, como la Japan Diabetes Society (JDS)⁴, la Swedish Society y la Australian Society, que refirieron valores de referencia diferentes (2-4%). Con los años, la estandarización del DCCT, alentada por la American Diabetes Association (ADA), ha alcanzado al 99% de los laboratorios en Estados Unidos y se ha ido extendiendo por Europa y Oceanía. Sin embargo, en España sólo un 36% de los laboratorios calibran con el estándar del DCCT, y el 64% los restantes utiliza el estándar de la JDS. Esto ha generado, a menudo, disparidad de resultados en un mismo paciente, unido a diferentes calibraciones y valores de referencia en una misma área básica sanitaria, lo que ocasiona malestar en los diferentes colectivos médicos que reciben estos análisis, por la confusión que ello comporta. Con el fin de unificar los resultados, la Comunidad Autónoma de Navarra ha impuesto a todos los laboratorios de su demarcación la estandarización del DCCT.

La comunidad científica internacional, consciente de la controversia que creaban estas diferentes estandarizaciones en cada país, encargó, en 1995, a la International Federation Clinical Chemistry (IFCC) la creación de un estándar universal y un método único de referencia de análisis para la HbA_{1c} . En 1998, ya se presentó el estándar internacional⁵ y en 2002, el método de análisis⁶.

Correspondencia: Dr. Aulesa.

Laboratorios clínicos. Serveis clínics centrals. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron.
Passeig de la Vall d'Hebron, 119. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: caulesa@vhebron.net

Manuscrito recibido el 22-11-2005 y aceptado para su publicación el 7-12-2005.

En 2004, la ADA, la IDF, la IFCC y la EASD crearon un grupo de trabajo para estudiar la harmonización de los resultados de la HbA_{1c}⁷ y en diciembre de ese mismo año se reunieron en Londres todos los representantes de las diversas asociaciones científicas; se acordó que el estándar y el método de la IFCC era el adecuado para su implantación mundial a partir de esa fecha. Los valores de referencia del nuevo estándar de la IFCC eran un 2% más bajos que los del DCCT, lo que suponía un problema añadido y comportaba un cambio importante en las guías y protocolos clínicos, así como la puesta a punto de una campaña de educación internacional. En esta reunión se planteó, también, dados los cambios importantes que tenían que producirse, la redefinición completa del parámetro: desde el cambio de nombre, ya que el actual sugiere un trastorno sanguíneo y ocasiona múltiples confusiones en los pacientes, hasta el cambio en sus unidades a mmol/l de glucosa, con una ruptura total con los anteriores valores en porcentaje. Se lanzó la idea de que este nuevo parámetro podría denominarse *mean blood glucose* (MBG), expresado en mmol/l o mg/dl, lo que facilitaba su compresión y su relación con los valores de glucosa del paciente y presentaba unos valores de referencia completamente diferentes de los anteriores, con lo que se evitaba cualquier confusión. Así, el MBG debería utilizar el hecho de que existe una relación estrecha y directamente proporcional entre la HbA_{1c} y la media de la glucosa en sangre de las últimas 12 semanas. Esta relación se observó en un examen retrospectivo de ensayos de glucosa, durante el DCCT, también constatado por la IFCC⁶, y que puede representarse como MBG (mmol/l o mg/dl) = 1,84 × HbA_{1c} % (IFCC). Este nuevo parámetro se calcularía informáticamente, multiplicando por 1,84 el resultado de la HbA_{1c} determinada en los analizadores con la calibración del IFCC. El grupo de trabajo acordó que la ADA y la EASD establecerían 2 grupos de trabajo de estudio de la idoneidad del nuevo parámetro MBG, que se presentaría en el congreso de la IDF en Sudáfrica en 2006. Mientras tanto, los resultados se seguirían dando en el estándar del DCCT en los países que lo tuvieran adoptado, pero las nuevas metodologías de determinación que se crearan deberían adoptar el estándar internacional de la IFCC. Estas conclusiones han tenido una amplia difusión en diversos artículos publicados^{8,9}.

Han pasado casi 2 años de la reunión de Londres y son muchos los artículos y editoriales, sobre todo procedentes de Estados Unidos, los que han cuestionado el cambio de unidades del estándar del DCCT al de la IFCC, y han puesto en duda la viabilidad clínica del nuevo parámetro MBG. Algunos estudios pioneros, como el publicado por Hanas¹⁰, parecen confirmar la sospecha de que la adopción del nuevo estándar de la IFCC y el cambio a valores más bajos de HbA_{1c} han dado como resultado un peor control clínico, con el peligro de desperdiciar años de trabajo de los profesionales de la educación con relación al control glucídico y la prevención de las complicaciones¹¹. Otros autores,

como Rohlfing et al¹², cuestionan la utilización del MBG, ya que indican que una HbA_{1c} del 7% puede corresponder a un valor de glucosa media (MBG) de entre 5 y 15 mmol/l, como ya indicó el DCCT¹.

No parece razonable oponerse a la unificación metodológica y a la estandarización del parámetro; sin embargo, su aceptación comporta importantes cambios teóricos y prácticos, y la puesta en marcha de una campaña de concienciación tanto para los diabetólogos y educadores como para las personas con diabetes. Por todo lo expuesto, hemos creído conveniente poner en conocimiento del grupo de endocrinólogos, diabetólogos y educadores en diabetes españoles los posibles cambios de este parámetro que se esperan en los próximos años, para crear un estado de opinión al respecto en los foros de España.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-independent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329: 977-86.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS). *Lancet.* 1998;352:837-53.
3. Little RR, Wiedmeyer HM, England JD, Golstein DE. Interlaboratory standardization measurement of glycohemoglobins. *Clin Chem.* 1992;38:837-53.
4. Suima K, Endo J, Oshuma I. Interlaboratory difference in HbA_{1c} measurement in Japan. A report of the committee on an Inter-laboratory Standardization of AbA_{1c} determination. The Japan Diabetes Society. *J JPN Diabetes Soc.* 1994;37:855-64.
5. Finke A, Kobold U, Hoolzel W, Weycamo JO, Miedema K. Preparation of the candidate primary reference material for the international standardisation of HbA_{1c} determinations. *Clin Chem Lab Med.* 1998;36:299-308.
6. Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, et al. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). Approved IFCC reference method for the measurement of HbA_{1c} in human blood. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40:78-89.
7. Hoelzel W, Weycamp C, Jeppsson J, Miedema K, Barr JR, Goodall I, et al. IFCC Working Group of HbA1 in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan and Sweden: a method-comparison study. *Clin Chem.* 2004;50:166-74.
8. Report of the ADA/EASD/IDF Working group of the HbA_{1c} Assay, London, January 2004. *Diabetologia.* 2004;47:R53-4.
9. Sacks DB. Global harmonization of hemoglobin A1c. ADA/EASD/IDF Working Group of the HbA_{1c} Assay. *Clin Chemistry.* 2005;51:681-3.
10. Hanas R. Psychological impact of changing the scale of report HbA_{1c} results affects metabolic control. *Diabetes Care.* 2002; 25:2100-1.
11. Home P, Mbanya JC, Horton ED. Standardisation of glycated haemoglobin. *BMJ.* 2004;329:1196-7.
12. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tenill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA_{1c}: analysis of glucose profiles and HbA_{1c} in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care.* 2002;25:275-8.