



FORMACIÓN CONTINUADA - METODOLOGÍA Y TÉCNICAS

Glucohemoglobina. Tercera parte: interpretarla

J. Escribano-Serrano^{♦,*}, L. García-Domínguez y M.T. Díaz-Pintado

Centro de Salud Poniente, La Línea de la Concepción, Área de Gestión Sanitaria Campo de Gibraltar, Cádiz, España

Recibido el 11 de marzo de 2009; aceptado el 19 de noviembre de 2009
Disponible en Internet el 18 de febrero de 2010

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus;
Glucohemoglobina;
Glucemia media
estimada

KEYWORDS

Diabetes mellitus;
Glycohemoglobin;
A1c-Derived Average
Glucose

Resumen

A pesar de su importancia y de sus aplicaciones, la glucohemoglobina (HbA_{1c}) no es generalmente muy conocida. En este trabajo pretendemos dar a conocer muchos de los aspectos de la HbA_{1c} desde su definición hasta su aplicación clínica diaria. En la tercera parte, repasaremos la relación de la HbA_{1c} con la glucemia en el tiempo, la influencia en ella de las glucemias preprandial y posprandial y los datos más actuales sobre su relación con las glucemias medias.

© 2009 Elsevier España, S.L. y SEMERGEN. Todos los derechos reservados.

Glycohemoglobin. Third part: To interpret it

Abstract

In spite of its importance and its applications, HbA_{1c} is not generally known. In this work we expect to give the knowledge of many aspects of HbA_{1c} from its definition to its diary clinic application. In this third part, we will revise the relation between HbA_{1c} with the glucose in time, the influence in it caused by fasting and postprandial plasma glucose, and the newest data about its relation with average glucose.

© 2009 Elsevier España, S.L. and SEMERGEN. All rights reserved.

Cómo podemos interpretarla¹

Glucohemoglobina en el tiempo

Existe el erróneo concepto, tanto entre pacientes como entre profesionales, de que la glucohemoglobina (HbA_{1c}) sólo refleja los niveles de glucemia medios de los últimos meses y que, por lo tanto, los grandes cambios en la glucemia no se reflejarán en la HbA_{1c} hasta bastantes semanas después. Sin embargo, esto no es exactamente así.

Véase contenido relacionado en DOI: 10.1016/j.semerg.2009.11.005, 10.1016/j.semerg.2009.11.006

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jescribanos@semergen.es
(J. Escribano-Serrano).

[♦]Este autor pertenece al Grupo Diabetes de SEMERGEN.

Independientemente del nivel de partida, el tiempo necesario para alcanzar el punto medio entre los valores de partida y los nuevos valores es relativamente constante a los 30–35 días. De esta forma, un gran cambio en los niveles de glucosa se puede acompañar de un gran cambio de los niveles de HbA_{1c} en 2 o 3 semanas y no en 3 o 4 meses².

La HbA_{1c} es una medida ponderada de los niveles de glucemia medios de los últimos 120 días, vida media aproximada del hematíe, pero los niveles de los días más cercanos a la determinación contribuyen en un mayor porcentaje que los más lejanos.

Tahara et al demostraron que la glucemia media de los 30 días más cercanos a la extracción contribuye aproximadamente al 50% de la HbA_{1c}, que a los 60 días la contribución alcanza prácticamente al 80% del valor de la HbA_{1c}, mientras que la glucemia media entre los días 90 y 120 sólo contribuye el 10% restante³ (fig. 1).

Glucohemoglobina y las glucemias preprandial y posprandial

La relación entre la HbA_{1c} y las glucemias preprandial y posprandial es un tema controvertido. Hace unos años se consideraba que la glucemia posprandial se relacionaba mejor con la HbA_{1c} que la glucemia en ayunas. Pero también se ha publicado lo contrario: una relación más fuerte entre la HbA_{1c} y la glucemia en ayunas. Sin embargo, una mejor correlación entre la HbA_{1c} y la glucemia media diaria confirma que la HbA_{1c} es una función de ambas glucemias, la preprandial y la posprandial.

Además, según se desprende del estudio de Monnier et al, la calidad del control glucémico puede influir grandemente en esta controversia. Así, la hiperglucemia posprandial juega un papel más importante en el desequilibrio metabólico de los pacientes con hiperglucemia leve (HbA_{1c} <7,3%). Por el contrario, la hiperglucemia basal se presenta como el principal factor contribuyente al desequilibrio en los pacientes con muy mal control metabólico (HbA_{1c} >9,3%). En los pacientes con un control moderadamente malo (HbA_{1c} entre el 7,5 y el 9%), la contribución de ambas hiperglucemias está equilibrada⁴ (fig. 2).

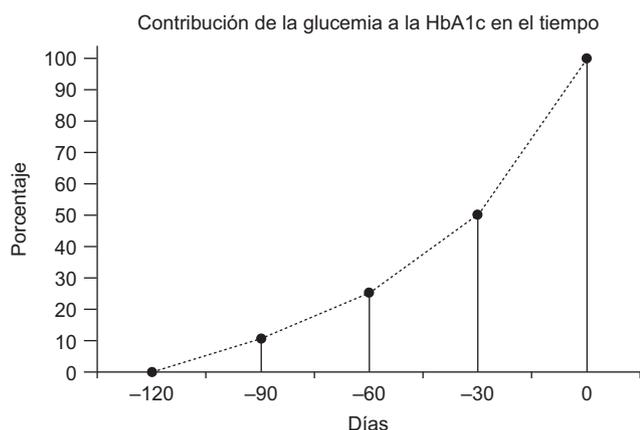


Figura 1. Relación glucemia y glucohemoglobina (HbA_{1c}) en el tiempo: cuanto más cerca del momento de la extracción, más representación de los valores de glucemia en los valores de HbA_{1c}. Tomado de Tahara et al^{1,3}.

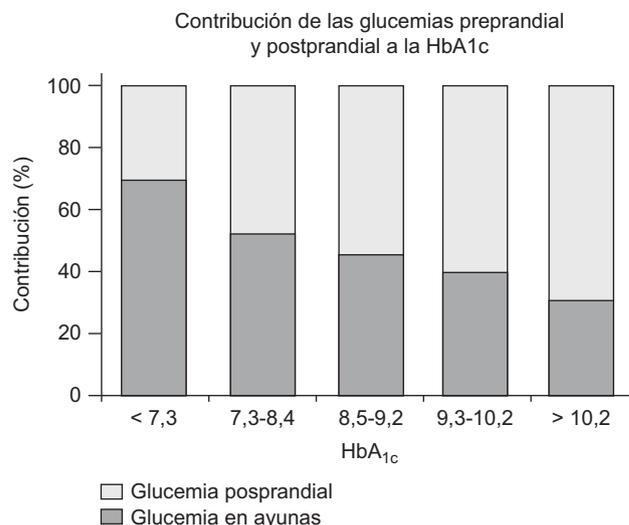


Figura 2. Participación de las glucemias preprandial y posprandial en la glucohemoglobina (HbA_{1c}) con relación a los niveles de HbA_{1c} como imagen del control glucémico. Tomado de Monnier et al⁴.

En otro trabajo de los mismos autores, Monnier et al⁵, nos muestran cómo se va produciendo el progresivo deterioro de la homeostasis de la glucemia; así, según su teoría, este deterioro se produciría en tres etapas: la primera, se corresponde con una caída del control posprandial en todas las comidas; la segunda sería un deterioro de las glucemias predesayuno y posdesayuno, como un «fenómeno del alba» extendido, y la tercera etapa está producida por una hiperglucemia sostenida durante el período nocturno, que como resultado aumenta aun más la hiperglucemia en ayunas.

El conocimiento de estas observaciones puede ser de gran interés para orientar la elección de las estrategias terapéuticas durante la evolución de la diabetes mellitus de tipo 2. De forma práctica en un paciente con HbA_{1c} >8%, el primer requisito será reducir la hiperglucemia nocturna, por ejemplo con una insulina de media o larga duración antes de la cena o al acostarse. En un paciente con HbA_{1c} entre el 7 y el 8%, lo interesante será reducir las excursiones glucémicas posdesayuno que son más importantes en esta etapa.

Nivel basal de glucohemoglobina y el efecto de los fármacos

La Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA) y el Centro de Evaluación de Medicamentos de la Food and Drug Administration (CDER-FDA) han publicado directrices de evaluación de los productos para la diabetes sugiriendo que los cambios en la HbA_{1c} se utilizaran como «principal análisis» de la eficacia de los medicamentos, e incluso la CDER-FDA sugirió una disminución absoluta del 0,7% como el nivel mínimo aceptable para su aprobación^{6,7}.

Bloomgarden et al⁸ han realizado un metaanálisis para investigar la relación existente entre los niveles glucémicos de inicio y el descenso de la HbA_{1c} provocado por los fármacos. Incluyen 61 ensayos con las cinco familias de hipoglucemiantes y sus combinaciones. Concluyen que

independientemente de la clase de fármaco, el estado de la glucemia basal, expresado como HbA_{1c}, de los pacientes reclutados influye fuertemente en la reducción de HbA_{1c} que sigue a la intervención farmacológica.

Para los clínicos, esto nos debe hacer pensar en valorar la HbA_{1c} basal de nuestros pacientes al iniciar un tratamiento y tenerla en cuenta para valorar el descenso de HbA_{1c} esperado (fig. 3).

Glucohemoglobina y la glucemia media

Desde hace más de treinta años los profesionales sanitarios vienen usando el valor de la HbA_{1c} como muestra del control glucémico; sin embargo, los pacientes utilizan en su control diario valores de glucemia. Por ello, siempre ha existido una vieja aspiración, la de establecer una correlación, lo más directa y fiable posible, entre los valores de HbA_{1c} y los de glucemia. De forma que, en lugar de explicar a nuestros pacientes el concepto de la HbA_{1c} podamos convertirla en cifras de glucemia media, de mejor comprensión y dominio para ellos.

Ya en 1976, Koenig et al intentaron establecer una correlación de la HbA_{1c} con la glucemia en ayunas y con la sobrecarga oral de glucosa, resultando ser sólo aceptable en el primer caso y fuerte en el segundo⁹.

Pero fueron, como siempre, los datos del Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) y sus especiales características en el diseño (1.441 pacientes con diabetes de tipo 1, un solo laboratorio para determinar HbA_{1c}, y, por lo tanto, un solo método analítico, y la realización de determinaciones de glucemia siete puntos diarios y de HbA_{1c} cuatrimestrales) las que permitieron a Rohlfing et al, en el año 2002, realizar una correlación fuerte (r = 0,82) entre los valores de HbA_{1c} y la glucemia media, así los incrementos en un 1% de la HbA_{1c} se corresponderían con incrementos aproximados de 35 mg/dl en la glucemia media¹⁰ (fig. 4 izquierda).

Estos datos fueron asumidos por la American Diabetes Association (ADA) e incluidos en sus Clinical practice

Precisión 95% ± 69 mg/dl entre 6-9%	DCCT*	HbA _{1c} (%)	ADAG*	Precisión 95% ± 15,7 mg/dl muestra total
	mg/dl		mg/dl	
	100	5	97	
	135	6	126	
Objetivo	170	7	155	Objetivo
	205	8	183	
	240	9	212	
	280	10	240	
	315	11	270	
	350	12	297	
Modificación 1% HbA _{1c} ~35 mg/dl			Modificación 1% HbA _{1c} 29 mg/dl	
GPM _e (mg/dl) = (35,6 X HbA _{1c}) - 77,3			GPM _e (mg/dl) = (28,7X HbA _{1c}) - 46,7	

* Datos redondeados para uso clínico más cómodo

Figura 4. Tablas de concordancia entre valores de glucohemoglobina y valores de glucemia media estimada (GMe) según los estudios DCCT (izquierda) y A1C-Derived Average Glucose (derecha) con sus correspondientes fórmulas de conversión. Adaptación de Rohlfing et al¹⁰ y The A1C-Derived Average Glucose (ADAG) Study Group¹².

recommendations of standards medical care in diabetes, desde el año 2003 hasta el año 2008¹¹, como muestra de la correlación entre los niveles de HbA_{1c} y el promedio de los valores de glucemia en un período de tiempo.

Sin embargo, durante este período también han ido apareciendo numerosas críticas, tales como que todos los pacientes del DCCT eran diabéticos de tipo 1, que eran jóvenes (19-39 años), la realización de sólo siete puntos diarios de glucemia y empleando sujetos sólo provenientes de EE. UU. y en Canadá. Además, aunque la correlación fue buena, la precisión no lo era tanto (IC 95% ± 69 mg/dl).

Todo ello podía mejorarse, por lo que se encarga al Dr. David M. Nathan, a la sazón director del DCCT, el diseño y realización de un estudio que permitiera soslayar estos inconvenientes.

Se lleva a cabo, así, el estudio The A_{1c}-Derived Average Glucose (ADAG) Study: 507 sujetos, 268 pacientes con diabetes de tipo 1, 159 pacientes con diabetes de tipo 2 y 80 sujetos sanos, pertenecientes a 10 centros de todo el mundo (al final se retiró el centro asiático). Sujetos que deberían tener unos niveles de glucemia estables, sin variaciones superiores al 1% en rango de valores de HbA_{1c} en los 6 meses previos a su inclusión.

Se realizaron 2.700 determinaciones de glucemia por sujeto mediante monitorización continua de 48 h (4 veces), y determinaciones de siete puntos de glucemia capilar (3 por semana), junto con una determinación de HbA_{1c} estandarizada al NGSP-DCCT cada mes. Se demostró una estrecha correlación (r = 0,84; p < 0,0001) entre glucemia y HbA_{1c}; las modificaciones de un 1% de HbA_{1c} corresponderían aproximadamente a 30 mg/dl de glucemia^{12,13} (fig. 4 derecha).

Los datos provisionales se presentaron en la reunión EASD 2007 de Ámsterdam y los definitivos se presentaron en la reunión ADA 2008 de San Francisco, realizándose simultáneamente su publicación en línea, y su publicación escrita en el número de agosto de 2008 de Diabetes Care.

Efecto de los fármacos en relación a los niveles de HbA_{1c} de partida

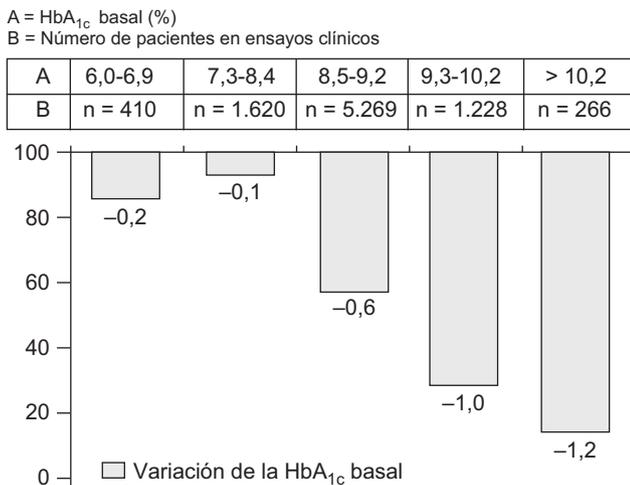


Figura 3 Ilustración 10. Efecto de las estrategias terapéuticas con relación a los niveles de glucohemoglobina como imagen del control glucémico. Tomado del metaanálisis de Bloomgarden et al⁸.

	IFCC	NGSP	Glucemia media estimado ADAG
	53 mmol/mol	7%	154 mg/dl
Valores normales	< 43 mmol/mol	< 8%	< 130 mg/dl

	IFCC	NGSP	Glucemia media estimado ADAG
	91 mmol/mol	10,5%	225 mg/dl
Valores normales	< 43 mmol/mol	< 6%	

Figura 5 Ilustración 12. Adaptación de los autores de cómo deberá expresarse la glucohemoglobina (HbA_{1c}) siguiendo las recomendaciones del Consenso ADA/EASD/IFCC^{14,15}, con sus valores de normalidad (arriba), y de cómo deberá expresarse la HbA_{1c} en España, de acuerdo con el Documento de Consenso Español¹⁷.

Una vez publicado el estudio ADAG y de acuerdo con el punto 5 del Consenso Mundial ADA/EASD/IFC/IFCC para la estandarización de la medida de la HbA_{1c} de 2007^{14,15} que decía «si los resultados del estudio ADAG cumplen los criterios estipulados a priori, podrá también informarse un valor de Glucemia Media estimada (GMe) desde el valor de la HbA_{1c}, como una interpretación distinta de los valores de HbA_{1c}» (fig. 5).

Por lo tanto, de acuerdo con las recomendaciones del consenso, podría comenzar a usarse este nuevo concepto de GMe en la práctica clínica diaria o en los informes de análisis, tal como se usa el valor de filtrado glomerular estimado por fórmulas.

Sin embargo, antes de la publicación definitiva del estudio ADAG se produjo la publicación de las deliberaciones y recomendaciones del Consenso del Reino Unido para la Estandarización de la HbA_{1c}¹⁶ (reunión de 18 entidades profesionales, de pacientes y de la administración) que en su informe final desechaba el uso de la GMe para expresar el valor de la HbA_{1c}.

Recientemente se han hecho públicas las recomendaciones del Documento de Consenso Español para la Estandarización de la HbA_{1c}¹⁷, que se ha pronunciado en idéntico sentido y no han contemplado el uso de la GMe. Las razones que ambos consensos han argumentado se basan en la insuficiente validación de los datos y en la escasa o nula representación de algunos colectivos en dicho estudio (fig. 5).

A lo largo de este año han ido apareciendo diversos artículos de opinión sobre el estudio ADAG, la mayoría con una postura crítica y oponiéndose a su uso rutinario.

Bloomgarden et al¹⁸ dejan bien clara su postura en el título de su trabajo: «La terminología propuesta “ADAG” es intrínsecamente imprecisa y no debe ser adoptada».

Kilpatrick¹⁹ argumenta que la HbA_{1c} es, para los diabéto-logos, una herramienta imperfecta pero útil y que sería una ironía que la transformación de la HbA_{1c} en GMe pueda provocar un aumento de la confusión para determinados pacientes y para los clínicos menos experimentados

teniendo, por lo tanto, un efecto contrario a lo originalmente pensado.

Leslie y Kilpatrick²⁰ nos ofrecen tres razones para su oposición: primera, que la fórmula es defectuosa, ya que los sujetos no han sido seleccionados de forma aleatorizada y que, además, se incluye a pacientes no diabéticos. Segunda, que en el campo de la bioquímica se requiere que los hallazgos de un estudio poblacional tengan la validación, en una segunda fase, y ésta aún no se ha hecho. Y tercera, que existe una variabilidad en los valores ADAG, que ha sido recogida por los autores en el artículo, pero que no se hace evidente en los lugares donde ya se está aplicando la fórmula.

Rodríguez-Segade et al²¹ ponen en tela de juicio la utilidad clínica de la GMe derivada de la HbA_{1c}, ya que si bien la fórmula de regresión cumple con los criterios estipulados a priori, la variabilidad de las estimaciones realizadas con ella las hace clínicamente inútiles.

Aunque también se han podido leer opiniones favorables.

Así, Home²² publica sus razonamientos: «La HbA_{1c} sólo es una variable subrogada que refleja el control glucémico, por lo que fisiopatológicamente es irrelevante en qué unidades se exprese. Parece evidente que, a menos que existan problemas, los valores de HbA_{1c} pueden expresarse en valores de glucosa media. La falta de datos de la relación HbA_{1c}/GMe en diversos grupos minoritarios no es un problema para el uso de la fórmula, ya que el uso de ésta es beneficioso y positivo, siempre que se conozcan esos detalles. La variación individual en la relación HbA_{1c}/GMe es remarcadamente pequeña».

Y termina con dos sencillas conclusiones: «Los resultados actuales son impresionantes y seguros para uso clínico», y «la comunicación entre los profesionales de la salud y sus pacientes con diabetes será más fácil y más eficaz».

Nathan²³, en su papel de director del estudio, ha contestado algunas críticas esgrimiendo que médicos y pacientes ya han aceptado la relativa inexactitud e imprecisión de la automonitorización o de la monitorización continua de glucemia y que, por lo tanto, la GMe, como traducción de la HbA_{1c}, es un reflejo de estas mediciones en un mundo real.

Señala, también, que todos los parámetros clínicos llevan asociada una variabilidad; sin embargo, pocos o ninguno son los resultados que se expresan como un rango de valores.

Posiblemente, el espaldarazo definitivo para la utilización de los valores de GMe en la práctica diaria se haya recibido de la ADA.

Casi desde el mismo momento de la publicación del estudio ADAG, en la zona reservada a los profesionales dentro de su página web (DiabetesPro), la ADA ha incluido una calculadora que permite el intercambio de valores de HbA_{1c} y GMe²⁴.

Además, dentro del Clinical practice recommendations of standards medical care in diabetes 2009²⁵ ya ha desaparecido la clásica tabla de correlación de valores de HbA_{1c} y glucemia con los datos provenientes del estudio DCCT, y ha sido sustituida por los valores de GMe provenientes del estudio ADAG.

De momento no tendremos, en los informes de laboratorio, la HbA_{1c} expresada en términos de GMe, pero en consonancia con las afirmaciones de Khan y Fonseca¹³ podemos afirmar que:

«El profesional acostumbrado a transmitir a sus pacientes los valores de HbA_{1c} de una determinada forma, podrá seguir haciéndolo igualmente, quizás con valores mucho más fiables ante la nueva estandarización.

Pero aquellos interesados en aplicar algo nuevo tienen una nueva estrategia, probablemente más sencilla, para explicar a los pacientes sus valores glucémicos y transmitir la importancia del control glucémico».

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Guijo J. Hemoglobina glicosilada: la “regla de oro” del control glucémico. *Educación Diabetológica Profesional*. 2004;14:9–15.
2. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM. American Diabetes Association. Technical review on tests of glycemia. *Diabetes Care*. 2004;27:1761–73.
3. Tahara Y, Shima K. The response of GHb to stepwise plasma glucose change over time in diabetic patients. *Diabetes Care*. 1993;16:1313–4.
4. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: Variations with increasing levels of HbA_{1c}. *Diabetes Care*. 2003;26:881–5.
5. Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, Owens DR. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:263–9.
6. The European Medicines Evaluation Agency EMEA. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Diabetes Mellitus. Noviembre 2002 [consultado/Diciembre 2008]. Disponible en: <http://www.tga.gov.au/docs/pdf/euguide/ewp/108000en.pdf>.
7. The Food and Drug Administration FDA. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus: Developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention. Febrero 2008 [consultado Diciembre 2008]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071624.pdf>.
8. Bloomgarden ZT, Dodis R, Holmboe ES, Inzucchi SE. Lower baseline glycemia reduces apparent oral agent glucose-lowering efficacy: A meta-regression analysis. *Diabetes Care*. 2006;29:2137–9.
9. Koenig RJ, Peterson CM, Kilo C, Cerami A, Williamson JR. Hemoglobin A_{1c} as an indicator of the degree of glucose intolerance in diabetes. *Diabetes*. 1976;25:230–2.
10. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA_{1c}: An analysis of glucose profiles and HbA_{1c} in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2002;25:275–8.
11. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations of standards medical care in diabetes 2008. *Diabetes Care* 2008;S13–S61.
12. The A1C-Derived Average Glucose (ADAG) Study Group: Translating A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008;31:1–6.
13. Khan R, Fonseca V. Translating the A1C assay. *Diabetes Care*. 2008;31:1704–7.
14. 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 Haemoglobin A1C Measurement. *Diabetes Care*. 2007;30:2399–400.
15. 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 Haemoglobin A1C Measurement. *Diabetologia* 2007;50:2042–43.
16. Barth JH, Marshall SM, Watson ID. Consensus meeting on reporting glycosylated haemoglobin (HbA_{1c}) and estimated average glucose (eAG) in the UK: Report to the National Director for Diabetes, Department of Health. *Diabet Med*. 2008;25:381–2.
17. Estrategia sobre Consenso Español para la estandarización de la medida de la HbA_{1c}. Simposium Sevilla, 6 y 7 de noviembre de 2008.
18. Bloomgarden ZT, Inzucchi SE, Karnieli E, Le Roith D. The proposed terminology ‘A (1c)-derived average glucose’ is inherently imprecise and should not be adopted. *Diabetologia*. 2008;51:1111–4.
19. Kilpatrick ES. Estimated average glucose (eAG): Fit for purpose? *Diabet Med*. 2008;25:899–901.
20. Leslie RD, Kilpatrick ES. Translating A1C assay into estimated average glucose values: Response to Nathan et al. *Diabetes Care*. 2009;32:e11.
21. Rodríguez-Segade S, Rodríguez J, Paz JM, Camiña F. Translating A1C assay into estimated average glucose values: Response to Nathan et al. *Diabetes Care*. 2009;32:e10.
22. Home PD. HbA_{1c}: The case for using estimated average glucose (eAG). *Diabet Med*. 2008;25:895–8.
23. Nathan DM, for the ADAG Study Group. Response to Rodríguez-Segade et al and Leslie and Kilpatrick. *Diabetes Care*. 2009;32:e12.
24. American Diabetes Association. DiabetesPro. Glucose calculator <http://professional.diabetes.org/GlucoseCalculator.aspx>.
25. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations of standards medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2009;S13–S61.