

RECOMENDACIONES

## Opiniones y recomendaciones de la Sociedad Argentina de Diabetes

### Hemoglobina A1c

#### *Opinions and recommendations of the Argentine Diabetes Society*

#### *Hemoglobin A1c*

María del Carmen Maselli<sup>1</sup>, Isabel Llanos<sup>2</sup>, Carla Lucarelli<sup>3</sup>, Cecilia Fenili<sup>4</sup>, Gabriela Ruibal<sup>5</sup>, Silvina Valdez<sup>6</sup>

#### RESUMEN

La estandarización de la hemoglobina A1c (HbA1c) permitió en algunos países su uso para el diagnóstico de la diabetes mellitus (DM) y la prediabetes, además de su empleo en el seguimiento del paciente con DM. Es importante recordar que se trata de una medida indirecta del promedio glucémico durante el tiempo de vida media del eritrocito, pudiendo verse afectada por variables no glucémicas, como también por interferencias analíticas según la metodología empleada para su determinación.

A continuación, se describen las recomendaciones y consideraciones a tener en cuenta para la determinación de la HbA1c cuando se emplea como criterio diagnóstico de la DM, teniendo en cuenta que al utilizarla para tal fin es necesario que la medida se realice con métodos certificados y estandarizados al ensayo utilizado en el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT).

**Palabras clave:** hemoglobina A1c; diagnóstico; métodos; estandarización; recomendaciones.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2023; Vol. 57 (20-23)

#### ABSTRACT

*The standardization of hemoglobin A1c (HbA1c) allowed in some countries its use for the diagnosis of diabetes mellitus (DM) and prediabetes, in addition to its use in the follow-up of patients with DM. It is important to highlight that it is an indirect measurement of the glycemic average during the half-life of the erythrocyte, and may be affected by non-glycemic variables, as well as by analytical interferences depending on the methodology used for its determination.*

*The recommendations and considerations to take into account for the determination of HbA1c when it is used as a diagnostic criterion for diabetes are described below. In addition, it is important to emphasize that it is essential that the HbA1c measurement be performed with certified and standardized methods to the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) results.*

**Key words:** hemoglobin A1c; diagnostic; methods; standardization; recommendations.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2023; Vol. 57 (20-23)

<sup>1</sup> Exbioquímica e Investigadora, Laboratorio Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires (UBA), Exdocente Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> Cátedra de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste (UNNE), Hospital A. I. de Llano, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Corrientes, Argentina

<sup>3</sup> Asociación de Laboratorios de Alta Complejidad (ALAC), IACA Laboratorios, Bahía Blanca, Provincia de Buenos Aires, Argentina

<sup>4</sup> Programa Internacional de Aseguramiento Externo de Calidad en Análisis Clínicos-Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (ProgBA-CEMIC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>5</sup> Laboratorio de Endocrinología, Unidad de Endocrinología, Hospital T. Álvarez, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>6</sup> Cátedra de Inmunología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA), e Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral, Prof. R. Margni (IDEHU), UBA-Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: María del Carmen Maselli

E-mail: mariadelcarmenmaselli@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 16/03/23

Fecha de trabajo aceptado: 17/03/23

**Conflictos de interés:** las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

## INTRODUCCIÓN

La estandarización de la hemoglobina A1c (HbA1c) permitió en algunos países su uso para el diagnóstico de la diabetes mellitus (DM) y prediabetes, además de su empleo en el seguimiento del paciente con DM.

En 2010, la *American Diabetes Association* (ADA) incorporó a la HbA1c como otro criterio diagnóstico cuando su resultado fuera mayor o igual a 6,5% (48 mmol/mol). En el mismo año se la agregó a las denominadas categorías de riesgo para DM y enfermedad cardiovascular (llamadas en conjunto prediabetes) cuando sus valores se ubiquen entre 5,7-6,4% (39-47 mmol/mol)<sup>1</sup>. La incorporación como criterio para diagnóstico de DM y prediabetes fue aprobada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2011<sup>2</sup>.

En 2019, en Argentina, el Ministerio de Salud de la Nación sugirió no utilizar HbA1c como prueba inicial para el diagnóstico de la DM dado que mostraba baja sensibilidad, asociada a mayor costo, menor disponibilidad y falta de estandarización en la mayor parte de los efectores en nuestro medio<sup>3</sup>. Sin embargo, la medición de la HbA1c presenta ventajas sobre la determinación de la glucemia en ayunas (GA) y a los 120 minutos poscarga con 75 g de glucosa (prueba de tolerancia oral a la glucosa, PTOG), según la OMS: no requiere ayuno previo, presenta una menor variabilidad biológica intraindividual, es un indicador de hiperglucemia crónica y posee una mayor estabilidad preanalítica<sup>4</sup>.

Si bien la HbA1c está aprobada tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de la DM, es importante recordar que se trata de una medida indirecta del promedio glucémico durante el tiempo de vida media del eritrocito (aproximadamente 120 días), pudiendo verse afectada por variables no glucémicas, como también por interferencias analíticas según la metodología empleada para su determinación<sup>5</sup>. Cualquier condición clínica que prolongue o acorte el recambio eritrocitario y/o el tiempo de supervivencia de los eritrocitos, como también que altere la tasa de glicación, puede interferir con los niveles de HbA1c informados<sup>6</sup>.

Según Ford et al., ajustando por edad, género, raza o etnia en adultos, la HbA1c aumenta desde una media del 5,28% para valores de hemoglobina menores de 10 g/dl hasta 5,72% para valores mayores a 17 g/dl. Por esta razón, es aconsejable agregar al pedido de HbA1c un hemograma, especialmente en la población de adultos mayores, dado que el envejecimiento se acompaña de fragilidad eritrocitaria y de enfermedades crónicas como la anemia<sup>7,8</sup>.

En este sentido, se recomienda precaución para el diagnóstico de DM o prediabetes en pacientes con hemoglobina total menor de 10 g/dl o mayor de 17 g/dl, especialmente si los niveles de HbA1c informados se hallan cercanos a los valores de corte para el diagnóstico de DM (6,5%) o prediabetes (5,7%) dado que las alteraciones en el recambio eritrocitario pueden modificar el resultado de la HbA1c<sup>7,8</sup>.

En pacientes transfundidos se aconseja no solicitar HbA1c por lo menos durante los primeros 30-40 días posteriores al procedimiento<sup>9</sup>.

Otras causas que afectan la determinación de la HbA1c son las hemoglobinopatías o variantes de la hemoglobina. Si bien la mayoría de los métodos empleados no sufre interferencias por las variantes más comunes (HbS, HbE, HbC y HbD), en la práctica clínica pueden hallarse variantes no tan frecuentes que interfieran analíticamente. Los pacientes heterocigotas para alguna de las variantes de hemoglobina mencionadas son generalmente asintomáticos y tienen una supervivencia eritrocitaria normal<sup>9</sup>. Los métodos que permiten detectar la presencia de variantes de hemoglobina son la cromatografía líquida de alta eficiencia (*high performance liquid chromatography*, HPLC) y la electroforesis capilar; luego de su detección, se estudia si la presencia de la variante altera o no el resultado de la determinación de la HbA1c.

Una variante de hemoglobina puede interferir de diferentes formas en los niveles de HbA1c informados<sup>10</sup>:

- La sustitución aminoacídica puede provocar ocasionalmente un cambio en la carga neta de la variante de hemoglobina, lo que puede afectar la HbA1c dosada por los métodos basados en diferencia de carga eléctrica.
- Si la sustitución es en el sitio de glicación, podría alterar la misma y modificar el valor de la HbA1c en ciertas metodologías.
- Si la variante de hemoglobina causa una reducción del tiempo de vida media de los eritrocitos, la HbA1c podría estar falsamente disminuida independientemente de la metodología empleada.

Los factores que acortan la supervivencia de los eritrocitos por destrucción prematura o disminuyen la edad promedio de los eritrocitos por aumento de la eritropoyesis (como ocurre en las anemias hemolíticas, en la recuperación de una hemorragia aguda, en caso de terapia con eritropoyetina o en el embarazo) pueden asociarse con una reducción de los valores de HbA1c en relación con el promedio glucémico<sup>11</sup>.

En el contexto de una disminución de la eritropoyesis se puede evidenciar un incremento de la supervivencia del eritrocito teniendo, por lo tanto,

mayor contacto con la glucosa circulante, por lo que se observará un aumento de la HbA1c. Tal es el caso de la enfermedad renal crónica por disminución de los niveles de eritropoyetina, en el alcoholismo por reducción de la producción en la médula ósea y en las deficiencias de vitamina B12 y de hierro, incluyendo el embarazo con anemia ferropénica. En este contexto, El-Agouza et al. sostienen que los niveles de HbA1c reflejan un balance entre la concentración de hemoglobina y la glucosa plasmática, por lo que es muy importante determinar los niveles de hierro para interpretar correctamente los resultados de la HbA1c<sup>12</sup>.

De este modo, cabe considerar que en cualquier condición asociada con una relación alterada entre la HbA1c y el promedio glucémico, se deben utilizar criterios como la GA y la PTOG para el diagnóstico de DM. Tal es el caso de: las hemoglobinopatías, incluyendo enfermedad de células falciformes, segundo y tercer trimestres del embarazo y el puerperio, deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hemodiálisis, pérdida de sangre reciente, transfusión sanguínea o terapia con eritropoyetina<sup>11</sup>.

Asimismo, existen drogas que afectan la interpretación del valor de la HbA1c. En este sentido, algunas disminuyen la vida media del eritrocito, como dapsona, ribavirina y antirretrovirales, resultando en valores inferiores de HbA1c; otras reducen la tasa de glicación de la HbA1c, como las vitaminas C y E mostrando también valores menores de la misma; por su parte, los opioides interfieren reflejando valores aumentados de HbA1c<sup>13,14</sup>.

En relación con lo expuesto, se analizaron dos preguntas de investigación

- ¿Puede usarse la HbA1c para el diagnóstico de DM y prediabetes en Argentina?
- ¿Cuál sería su punto de corte?

### Métodos empleados para la determinación de la HbA1c

En nuestro país los métodos empleados para la determinación de la HbA1c son:

- Cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC).
- Inmunoensayos (p. ej.: inmunoturbidimétrico).
- Método enzimático.
- Electroforesis capilar.

La mayoría de los laboratorios de análisis clínicos en nuestro medio utiliza métodos inmunoturbidimétricos por la ventaja de integrarse a los autoanalizadores<sup>15,16</sup>.

Los métodos mencionados, siempre que se encuentren certificados por el *National Glycohe-*

*moglobin Standardization Program* (NGSP) y estandarizados al ensayo utilizado en el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), pueden emplearse para el diagnóstico de DM<sup>11</sup>.

En nuestro país se realizó un estudio multicéntrico que comparó los cuatro métodos sobre un total de 1.245 muestras, y se evidenció una excelente correlación y concordancia entre los métodos trabajando en condiciones estandarizadas<sup>17</sup>.

### Coefficiente de variación de la determinación (CV%)

#### *Variación biológica intra e interindividual*

Actualmente, la variación biológica intra e interindividual en la medición de la HbA1c, expresada como coeficiente de variación (CV) porcentual según el *European Biological Variation Study* (EuBIVAS)<sup>18</sup>, cuando los resultados de HbA1c se expresan en unidades porcentuales (NGSP) es la siguiente:

- Variación intraindividual (CVi): 1,2%.
- Variación interindividual (CVe): 4,8%.

#### *Variabilidad intra y entre laboratorios*

En el Programa Internacional de Aseguramiento Externo de Calidad en Análisis Clínicos (Prog BA), los resultados obtenidos en la última evaluación (2017-2021) fueron<sup>16</sup>:

- Coeficiente de variación entre laboratorios. El CV% promedio ponderado de todos los grupos pares de métodos a todos los niveles de dosis entre los laboratorios participantes fue de 5,58%.

- Variación intralaboratorio. El percentil 50 (PC 50) es un estimador del CV interno de cada laboratorio participante. El p50 de los CV% promedio de cada laboratorio fue de 4,2%.

Considerando el requisito de calidad para el CV interno de la medición de la HbA1c recomendado hasta el 6% y según el *Clinical Laboratory Improvement Amendments* (CLIA) hasta el 8%<sup>19</sup>, se puede concluir que los laboratorios pueden alcanzar estos objetivos, independientemente del método/marca comercial elegida.

El Programa de Evaluación Externa de Calidad de la Fundación Bioquímica Argentina (PEEC-FBA), en el período 2020-2021, utilizó también el requisito de calidad recomendado para el CV interno de la medición de 6% y consideró aceptables los resultados obtenidos por la mayoría de los laboratorios participantes<sup>15</sup>. De esta manera, el uso de métodos certificados tal como recomienda la ADA y el trabajo bajo un sistema de gestión de calidad por parte de los laboratorios garantizan la confiabilidad de los resultados.

## Métodos *point of care* para HbA1c

Los métodos *point of care* para la HbA1c fueron certificados por el NGSP y aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos para su uso solamente en el seguimiento del control glucémico en personas con DM. Hasta el momento, los ensayos de HbA1c por los métodos *point of care* no se han estudiado prospectivamente para el diagnóstico de DM y por eso no se los recomienda para tal fin. En caso de usarlos para diagnóstico, los resultados deberán confirmarse con un método certificado<sup>10</sup>.

## CONCLUSIONES

- Para realizar el diagnóstico de DM es indispensable la confiabilidad del resultado de la medida de la HbA1c.
- Los laboratorios clínicos que miden la HbA1c deben implementar procedimientos de control de calidad interno para el seguimiento de la variabilidad en sus mediciones.
- Para utilizar la HbA1c como marcador diagnóstico de DM es necesario que la medida se realice con métodos certificados y estandarizados al método utilizado en el DCCT.
- La trazabilidad de los resultados obtenidos a los estándares internacionales es fundamental para poder comparar los resultados obtenidos de cada paciente con las metas de tratamiento.
- La participación en programas de evaluación externa de calidad es un pilar fundamental para la mejora continua del desempeño de los laboratorios, y es indispensable para utilizar la medición de HbA1c en el diagnóstico y seguimiento de DM.

**La SAD recomienda el uso de la HbA1c como criterio diagnóstico de DM cuando su resultado sea mayor o igual a 6,5% (48 mmol/mol) aceptando las recomendaciones de la ADA para tal fin, siempre y cuando la determinación se realice con métodos certificados y estandarizados al ensayo utilizado en el DCCT. Asimismo, recomienda a los laboratorios que incluyan en los protocolos el método empleado para la determinación de la HbA1c y el rango de referencia, indicando además el programa de control de calidad externo del cual participan.**

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl 1(Supplement\_1):S62-9. doi: 10.2337/dc10-S062.
2. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: Abbreviated report of a WHO consultation. 2011. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26158184/>
3. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (citado el 28 de diciembre de 2022). Disponible en: [https://ban-cos.salud.gov.ar/sites/default/files/2021-01/guia-nacional-practica-clinica-diabetes-mellitus-tipo2\\_version-abreviada.pdf](https://ban-cos.salud.gov.ar/sites/default/files/2021-01/guia-nacional-practica-clinica-diabetes-mellitus-tipo2_version-abreviada.pdf).
4. Hare MJL, Shaw JE, Zimmet PZ. Current controversies in the use of haemoglobin A1c: Review: controversies in the use of HbA1c. *J Intern Med* 2012;271(3):227-36. doi: 10.1111/j.1365-2796.2012.02513.x.
5. Campbell L, Pepper T, Shipman K. HbA1c: a review of non-glycaemic variables. *J Clin Pathol* 2019;72(1):12-9. doi: 10.1136/jclinpath-2017-20475.
6. Fayyaz B, Rehman HJ, Minn H. Interpretation of hemoglobin A1C in primary care setting. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2019;9(1):18-21. doi: 10.1080/20009666.2018.1559432. eCollection 2019.
7. Rafat D, Rabbani TK, Ahmad J, Ansari MA. Influence of iron metabolism indices on HbA1c in non-diabetic pregnant women with and without iron-deficiency anemia: effect of iron supplementation. *Diabetes Metab Syndr* 2012;6(2):102-5. doi: 10.1016/j.dsx.2012.05.011.
8. Ford ES, Cowie CC, Li C, Handelsman Y, Bloomgarden ZT. Iron-deficiency anemia, non-iron-deficiency anemia and HbA1c among adults in the US: anemia and HbA1c. *J Diabetes* 2011;3(1):67-73. doi: 10.1111/j.1753-0407.2010.00100.x.
9. RR Little, C Rohlfing, D Sacks. The NGSP: over 20 years of improving HbA1c measurement. *Clin Chem* 2019;65(7): 839-848.
10. Little RR, La'ulu SL, Hanson SE, Rohlfing CL, Schmidt RL. Effects of 49 different rare Hb variants on HbA1c measurement in eight methods. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9(4):849-56. doi: 10.1177/1932296815572367.
11. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl 1):S17-38. doi: 10.2337/dc22-S002.
12. 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. Effect of IDA on haemoglobin subtypes. *Clin Lab Haematol* 2002;24(5):285-9. doi: 10.1046/j.1365-2257.2002.00464.x.
13. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(3):942-7. doi: 10.1210/jcem.81.3.8772555.
14. Unnikrishnan R, Anjana RM, Mohan V. Drugs affecting HbA1c levels. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16(4):528-31. doi: 10.4103/2230-8210.98004.
15. Programa de Evaluación Externa de Calidad (PEEC) de la Fundación Bioquímica Argentina (FBA).
16. Programa Internacional Buenos Aires de Control de Calidad Externo en Análisis Clínicos. ProgBA.
17. Chaila MZ, Viniegra M, Gagliardino JJ, Martínez A, Simesen de Bielke MG, Frusti M, et al. Glycated hemoglobin measurement. Comparison of three methods versus high performance liquid chromatography. *J Diabetes Sci Technol* 2022;16(3):724-31. doi: 10.1177/1932296821997179
18. Biologicalvariation.eu. Citado: 15/02/23. Disponible en: [https://biologicalvariation.eu/search?query=Haemoglobin%20A1c%20\(NGSP\)](https://biologicalvariation.eu/search?query=Haemoglobin%20A1c%20(NGSP))
19. Westgard S. Consolidated comparison of chemistry performance specifications - Westgard. Disponible en: <https://www.westgard.com/consolidated-goals-chemistry.htm>