

Sistema de reporte de resultados de HbA1c trazables al sistema de la IFCC: unidades nuevas para evaluar y apreciar

Eduardo Rojano-Rodríguez*

Las determinaciones de HbA1c son el eje central del control de los pacientes con diabetes debido a que con base en estos valores se han establecido las metas para el control y tratamiento de los pacientes con esta enfermedad¹ y el control de las complicaciones a mediano y largo plazo.² La falta de estandarización fue la principal deficiencia de la prueba, por lo que en el año de 1994 la *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC) estableció un grupo de trabajo (WG) para la estandarización de las determinaciones de HbA1c a nivel mundial, mediante el desarrollo de un sistema de medición internacional de referencia como ancla. Después de varios años de trabajo, el sistema fue desarrollado, siendo los más destacados avances la preparación y evaluación de un material de referencia,^{3,4} el desarrollo de un método de referencia internacional⁵ y su mantenimiento por una red de laboratorios de referencia continuamente monitoreados mediante estudios de intercomparación,⁶ los resultados recientes de doce de estos estudios realizados entre 2001 y 2006 han confirmado la capacidad del sistema para garantizar la estabilidad y continuidad del método de referencia internacional para HbA1c.⁷

Los resultados obtenidos por el método de referencia se han comparado también con los métodos establecidos en países como Estados Unidos de América, Japón y Suecia (métodos de comparación designados: DCM) expresando la relación entre estos ensayos por ecuaciones de regresión simple denominadas "ecuaciones maestras".⁸

Una vez establecido y probado el sistema de referencia, el WG ha procedido a la implementación de éste a

nivel mundial, para lo cual se ha discutido ampliamente el impacto de los cambios que la introducción del nuevo sistema envuelve. Por ejemplo, en 2004 se reunió un grupo de expertos de Asociaciones Clínicas como *La American Diabetes Association* (ADA), *la European Association for the Study of Diabetes* (EASD) y *la International Diabetes Federation* (IDF); en esta reunión adoptaron el MR como ancla global para la calibración de los métodos en HbA1c, dejando pendiente el cambio en los valores de reporte hasta la conclusión de estudios en curso en ese entonces.⁹

En 2007 se publicó la Declaración de Consenso entre estas principales Asociaciones y la IFCC, en el que se establece que el MR es la única ancla válida para implementar la estandarización y que los valores de HbA1c deben ser reportados mundialmente en unidades internacionales del MR (mmol/mol) y las derivadas del *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) (%), usando la ecuación maestra IFCC-NGSP.¹⁰

Este consenso incluye los siguientes puntos:

- Los resultados de las pruebas de A1c deberán ser estandarizadas a nivel mundial, incluyendo el sistema de referencia y el reporte de resultados.
- El nuevo sistema de referencia de la IFCC es la única ancla válida para implementar la estandarización de la medición.
- Resultados de A1C deben reportarse mundialmente en unidades IFCC (mmol/mol) y unidades derivadas NGSP (%), usando las ecuaciones maestras IFCC-NGSP.
- Si el estudio en desarrollo *Average Plasma Glucose Study* cumple los criterios especificados *a priori*, un valor A1_C derivado de glucosa promedio (ADAG) calculado a partir de los resultados de A1_C, será también reportado como una interpretación de los resultados de A1c.

* Miembro Asociado del Grupo de Trabajo en HbA1c de la IFCC. Coordinador del PEEC en HbA1c de la AMBC. Laboratorios Biomédicos de Pánuco.
E-mail: edrojoano@prodigy.net.mx

- Las metas de control glicémico que aparecen en los lineamientos clínicos deben ser expresadas en unidades IFCC, unidades derivadas NGSP y como ADAG.

El mismo consenso señala que estas medidas deben ser adoptadas a la brevedad posible en todo el mundo y destacan: "Este acuerdo contribuirá a la comparabilidad de los resultados mundialmente, paralelamente al progreso del conocimiento científico relacionado con las características bioquímicas y analíticas de la HbA1c".

Estos cambios además de impactar el ámbito del laboratorio clínico y la diabetología, generarán modificaciones en la industria de diagnóstico clínico. A este respecto, fueron discutidos diversos temas por los fabricantes de equipos para HbA1c y el WG-IFCC, concluyendo entre otros puntos que todos deberán desarrollar ensayos trazables al MR, se deberá usar la abreviación "HbA1c" en los resultados y los rangos clínicos. Esta implementación deberá realizarse antes del último día del 2009, teniendo un año más para que todos los equipos nuevos reporten ambas unidades, SI (mmol/mol) y NGSP (%).¹¹

La información aquí presentada es un pequeño resumen de todo el trabajo, recursos, estudios, reuniones, foros de discusión, etc. desarrollados por los miembros del grupo de trabajo en HbA1c de la IFCC a lo largo de más de una década para llegar a este punto de la implementación del nuevo sistema, que no es menos importante que todo lo realizado, ya que si los cambios propuestos no son establecidos a nivel mundial, de poco habrán servido todos sus esfuerzos para mejorar la calidad de las determinaciones que se realizan en beneficio de los pacientes con diabetes, de los médicos que les brindan atención y del personal de laboratorio que realiza las determinaciones.

La introducción de este nuevo sistema propuesto por la IFCC presenta cambios significativos en la manera en que reportamos nuestros resultados a los pacientes y médicos. Así, por ejemplo, la meta en HbA1c de 7%(NGSP), como recomienda la ADA para el control en pacientes diabéticos, utilizando la ecuación maestra (IFCC = 10.93 NGSP - 23.50), equivaldría a 53 mmol/mol y una disminución en los valores de un 1% en determinaciones consecutivas con un trimestre de diferencia, por ejemplo: disminuir de 8 a 7% equivaldría a disminuir de 64 mmol/mol a 53 mmol/mol. Sin duda, es más representativa para los pacientes con diabetes y les da la oportunidad de comprender mejor el beneficio que les significa esta disminución, ya que se asocia con menores posibilidades de desa-

rollar complicaciones,² también da al médico la oportunidad de explicar esto en unidades más adecuadas a los pacientes bajo su cuidado.

Cabe destacar que para utilizar la ecuación y poder así convertir los resultados, es necesario haber utilizado un método que haya demostrado ser trazable al método de referencia o alineado al NGSP (una lista de estos métodos puede ser consultada en la página web: www.ngsp.org). Es importante mencionar que al reportar resultados en unidades IFCC no se incluyen decimales. El uso de métodos no alineados o sin certificado del NGSP se relaciona con un mayor coeficiente de variación (CV%), incluso tres veces mayor al encontrado cuando se emplean métodos con certificado del NGSP en las determinaciones, como lo reportamos con anterioridad;¹² señalando en el mismo reporte, que el uso de dichos métodos es todavía muy alto en nuestro país y nada comparable con lo reportado en otros países, como Estados Unidos, donde menos del 1% usan métodos no alineados,¹³ reflejándose esto en un mejor desempeño de sus laboratorios en los estudios de intercomparación.

Los lineamientos señalados por el consenso generarán la publicación de las metas de control glicémico en las nuevas unidades de la IFCC, por lo que el Dr. Mauro Panteghini sugiere que estas metas quedarían representadas como se muestra en el *cuadro I*.¹⁴

Recientemente se han publicado los resultados del estudio sobre ADAG, éste presenta una relación lineal entre HbA1c y la glucosa promedio (AG), aunque se aceptan algunas limitaciones, se propone convertir los valores de HbA1c en un valor estimado del promedio de glucosa (eAG) en mg/dL, mediante la siguiente ecuación: $eAG = 28.7 \times A1c - 46.7$.¹⁵

Es de suma importancia la mayor de las participaciones por parte de todos los laboratorios en México

Cuadro I. Valores meta y unidades sugeridas para HbA1c cuando son realizadas con métodos trazables al sistema de referencia IFCC.¹²

	Vigente ^a	Métodos trazables IFCC
Rango de referencia (no diabéticos)	4-6%	20-42 mmol/mol
Meta de tratamiento (en diabéticos) ^b	< 7%	< 53 mmol/mol
Cambio de terapia (en diabéticos) ^b	> 8%	> 64 mmol/mol

a: Referido a métodos alineados NGSP, b: como recomienda ADA.

y Latinoamérica, así como del personal que está involucrado en las determinaciones de HbA1c en apoyo de esta implementación, primero con el uso de métodos trazables al MR de la IFCC, lo que sin duda se reflejará en una mejora analítica de su desempeño en las determinaciones de HbA1c, donde la reproducibilidad y precisión son preponderantes, dado que sus valores son el objetivo primario del control glicémico.

Seguido de acciones simples a corto plazo y bajo costo, como el reportar sus resultados en concordancia con el nuevo sistema internacional en unidades IFCC, NGSP y ahora el valor calculado eAG. Aun cuando puedan parecer muchos valores, cabría esperar un periodo de transición útil para la reeducación, posteriormente se simplifique y se usen las unidades científicamente correctas.

Finalmente, difundiendo entre colegas, médicos y pacientes esta implementación, producto de un gran avance de ámbito analítico con repercusión en diversos campos como el clínico y la industria de diagnóstico clínico, con su solidez científica y la posibilidad de mejora que brinda, obtendremos uno de los apoyos de diagnóstico, de pronóstico y de tratamiento de mayor confianza para el seguimiento del paciente diabético.

REFERENCIAS

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2008; 30(S1): S12-S54.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329: 977-86.
3. Finke A, Kobold U, Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, Miedema K. Preparation of a candidate primary reference material for the international standardization of HbA1c determinations. *Clin Chem Lab Med*. 1998; 6: 299-308.
4. Weykamp CA, Penders TJ, Muskiet FAJ, van der Slik W. Evaluation of a reference material for glycated haemoglobin. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1996; 34: 67-72.
5. Jeppsson O, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med*. 2002; 40: 78-89.
6. Hoelzel W, Miedema K. Development of a reference system for the international standardization of HbA1c/glycated hemoglobin determinations. *J Int Fed Clin Chem*. 1996; 9: 62-7.
7. Weykamp C, John WG, Mosca A, Hoshino T, Little R, Jeppsson JO. The IFCC reference measurement system for HbA1c: a 6-year progress report. *Clin Chem*. 2008; 54: 240-8.
8. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, Miedema K, Barr JR, Goodall I, et al. IFCC Working group on HbA1c standardization. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c 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.
9. Sacks D. Global Harmonization of Hemoglobin A1c. *Clin Chem*. 2005; 51: 81-3.
10. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1c measurement. *Diabetes Care*. 2007; 30: 2399-400.
11. Implementation of standardization of hemoglobin A1c measurement condensed summary of the meeting with manufacturers held in Milan, Italy. *Clin Chem*. 2008; 54: 1098-99.
12. Rojano E, Acosta-González RI, Bocanegra-Alonso A, Sierra-Amor RI. Desempeño de un grupo de laboratorios mexicanos en la determinación de HbA1c. *Bioquímica*. 2007; 32: 91-9.
13. College of American Pathologists (CAP). Survey data. Available from: <http://www.ngsp.org/prog/CAP/CAP08a.pdf>. Actualización Mayo 2008, Accesado Septiembre 2008.
14. Panteghini M, John WG. Implementation of haemoglobin A1c results traceable to the IFCC reference system: the way forward. *Clin Chem Lab Med*. 2007; 45: 942-4.
15. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, et al. Translating the A1c assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008; 31: 1-6.