

¿QUÉ PASA CUANDO EL HbA1c MIENTE POR DEFECTO?

Autores: Marc Soler Pont y Mercè Timon

CAP Llibertat, Reus-3. Médicos especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria.

Correspondencia: msoler.tarte.ics@gencat.cat

Correctores: Martí Birulés y Oriol Rebagliato

Publicado: septiembre 2014

Marc Soler Pont, Mercè Timon (2014)

¿Qué pasa cuando el HbA1c miente por defecto?

Available at: <http://pub.bsalut.net/butlleti/vol32/iss3/3>

*Este es un artículo Open Access distribuido según licencia de Creative Commons
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/es/>)*

INTRODUCCIÓN

A pesar de que la precisión de la Hemoglobina Glicosilada (HbA1c) es variable, debido al uso de diferentes métodos en los laboratorios, actualmente esta variabilidad no debería ser superior al 2%¹. Esta limitación ha sido motivo de múltiples discusiones y polémicas, y la aceptación de la HbA1c como método diagnóstico no se ha producido hasta su estandarización, lo cual ha permitido comparar los resultados obtenidos en diferentes laboratorios¹. Actualmente pues, los niveles de HbA1c se aceptan como criterios de diagnóstico, seguimiento y toma de decisiones terapéuticas en los pacientes diabéticos. El alcance de niveles de HbA1c considerados seguros es, junto con la reducción de los factores de riesgo cardiovasculares, la vía más recomendada para el control y seguimiento de nuestros pacientes diabéticos. Pero, ¿qué sucede cuando algo no nos permite seguir la rutina habitual? ¿Qué pasa cuando uno de los actores no sigue el guion previamente establecido?

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de un hombre de 75 años diabético, sin alergias medicamentosas que tiene como antecedentes personales: fibrilación auricular crónica, miocardiopatía

dilatada, prótesis total de rodilla bilateral y de cadera izquierda, además está intervenido de cataratas bilaterales. Actualmente en tratamiento con digoxina 0.25 mg diarios, sintrom, metformina 850 mg cada 8 horas, furosemida 40 mg diarios, enalapril 20 mg cada 12 horas y barnidipino 10 mg cada 24h.

Acude a la consulta para realizar el seguimiento de su diabetes. No sabe cuánto tiempo hace que es diabético, pero le están diciendo que tiene el azúcar alto desde hace unos 10 años. Presenta una HbA1c de 5.5 con una glucemia basal de 155. El perfil lipídico es correcto con una LDL inferior a 100 mg/dL. El último ECG es de hace menos de dos años y muestra su fibrilación con una frecuencia cardíaca de 60-70 latidos por minuto. No se ha realizado ningún fondo de ojo. Se repasan analíticas anteriores y se observa que sus HbA1c han sido siempre inferiores a 6 ([gráfico 1](#)) a pesar de presentar glucemias elevadas.

Al repasar el curso clínico observamos una anotación del año 2003: "glucemia de 140mg/dL con HbA1c de 2.9%, nota de laboratorio avisando que se observa una banda cromatográfica anómala: posible variante de hemoglobina". No se objetiva ninguna otra anotación al respecto en la historia clínica. Se opta por solicitar una electroforesis de hemoglobinas y se le pide al paciente que realice un registro de las glucemias preprandiales, también se deriva a oftalmología para realizar un fondo de ojo.

El promedio de las glucemias es de 139,7. Según las glucemias capilares registradas, la HbA1c en la analítica de seguimiento debería estar entre 6-7%

en lugar del 5'5% observado, tal y como se puede observar en las tablas de correlaciones entre glucemias y HbA1c (tabla 1).

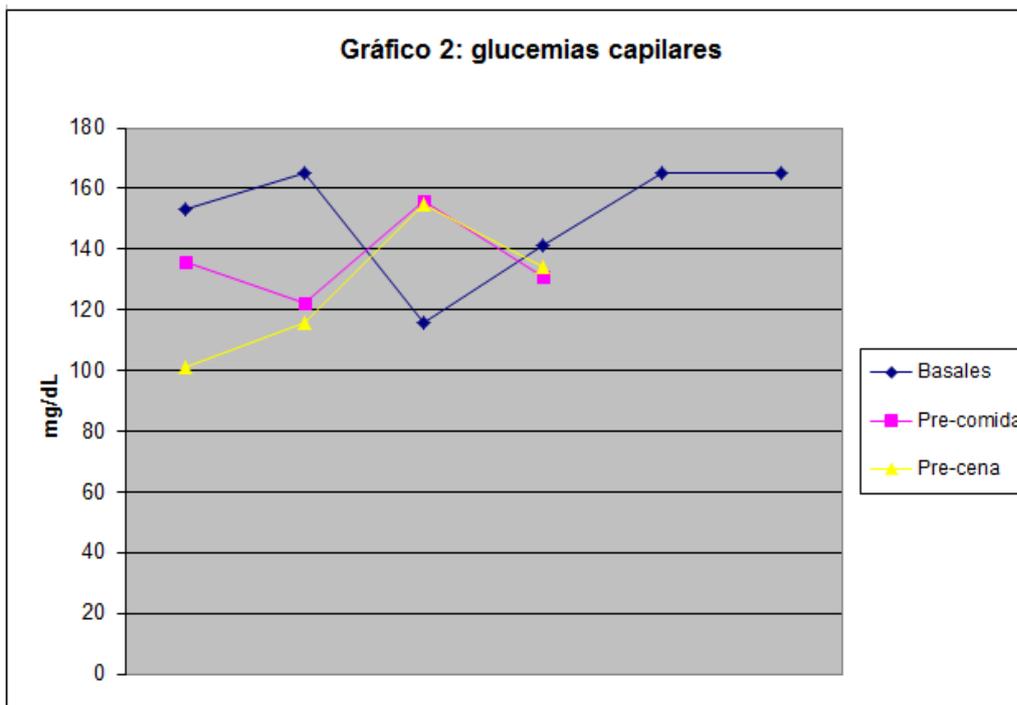
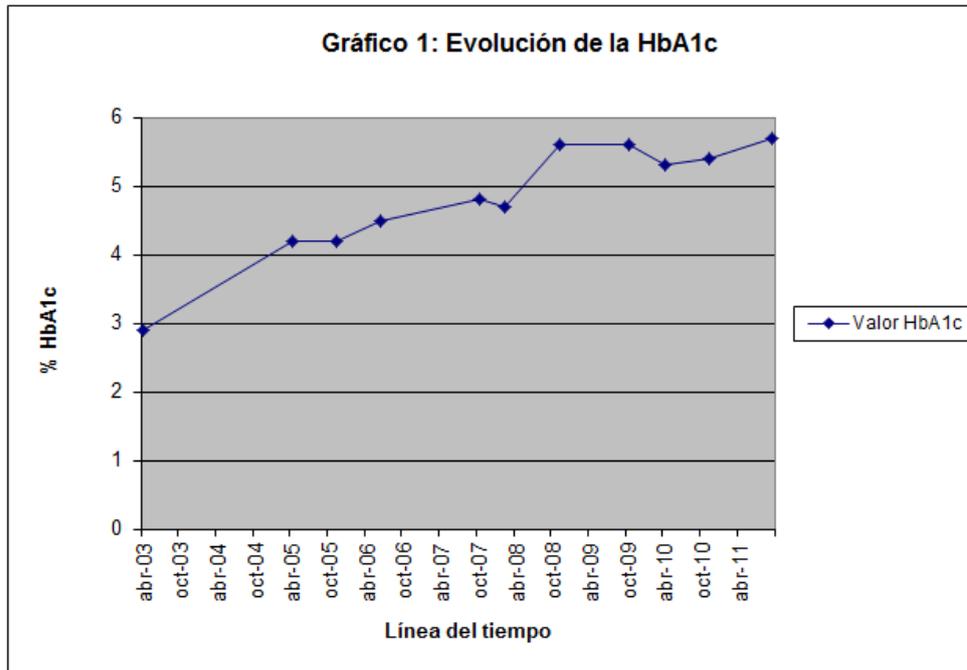


Tabla 1: correlación entre glucemias y HbA1c

Glucemias	HbA1c esperada
80-120 mg/dL	5-6%
120-150 mg/dL	6-7%
150-180 mg/dL	7-8%
180-210 mg/dL	8-9%
210-240 mg/dL	9-10%
240-270 mg/dL	10-11%

En la electroforesis de hemoglobinas se objetiva la existencia de una hemoglobina anómala: Hb J.

DISCUSIÓN

Los adultos presentamos tres tipos diferentes de hemoglobinas: Hb A($\alpha_2\beta_2$), Hb A2($\alpha_2\delta_2$) y Hb F($\alpha_2\gamma_2$). Su porcentaje habitual es 97%, 2.5% y 0.5% respectivamente.

Los trastornos de la hemoglobina se dividen en dos. Cuando existe un déficit de síntesis de una cadena de globina: tendremos a un paciente talasémico. Cuando se produce un defecto en la síntesis de la cadena de globina: aparece una hemoglobinopatía². Las hemoglobinopatías se producen por mutaciones puntuales, deleciones o inserciones de los genes que codifican las cadenas de globina.

Las hemoglobinopatías presentaban, en estudios realizados antes de la última inmigración, una prevalencia de entre el 1,25 y el 1,47%. Actualmente nuevos estudios han corroborado una

prevalencia diez veces superior: se cifra alrededor del 11%. En Europa las hemoglobinopatías afectan a un 0,06% de la población diabética, pero en África la prevalencia es del 33%³.

Se han descrito más de 700 hemoglobinas anómalas. La hemoglobinopatía J no produce ningún trastorno clínico en el estado heterocigoto, es endémica en Europa y relativamente frecuente en Cerdeña. Existen más de 20 variantes de hemoglobina J.

Las hemoglobinas glicosiladas son el resultado de la glucosilación irreversible en uno o dos de los terminales N-Valina de la cadena β de la hemoglobina⁴. El valor de la HbA1c refleja las glucemias incontroladas a que los hematias se han visto expuestos durante su vida⁴.

La HbA1c se puede medir a través de más de 30 técnicas diferentes: inmunoensayo, enzimáticas, cromatográficas y electroforéticas. Actualmente la mayoría de los laboratorios utilizan la técnica de intercambio iónico HPLC (diamante). Las variantes de

hemoglobinas pueden producir resultados anormales (por exceso o por defecto) en la HbA1c medida por HPLC⁵. Los resultados de HbA1c tampoco son muy fiables cuando existen otras patologías tal como se muestra en la [tabla 2](#)⁶.

Tabla 2: posibles alteraciones de la HbA1c

Sobreestimación de la HbA1c	Subestimación de la HbA1c
<ul style="list-style-type: none"> • Acromegalia • Feocromocitoma • Tirotoxicosis • Síndrome de Cushing • Esplenectomía • Alcoholismo • Hb F, E, D, J, Capetown, Raleigh 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemias hemolíticas • Hemorragias • I. Renal Aguda • Hb S, C, J, G, Ramadán

En general en todas aquellas patologías donde existe un recambio acelerado de eritrocitos: anemias, hemorragias, transfusiones, embarazo, etc., los resultados de la HbA1c pueden ser inferiores a los reales, a pesar de que en la anemia ferropénica parece que los niveles de HbA1c podrían ser superiores a los reales, según algunos estudios⁷. En pacientes que presentan ingestas de AAS, alcohol o aquellos que tienen hiperlipidemias o uremia la HbA1c estará sobreestimada. Los pacientes de raza negra también mostrarán valores de HbA1c más elevados.

Existen técnicas de laboratorio: Abbott IMx boronate ion-capture, TINIA(3) que

muestran una HbA1c más creíble al compararla con las glucemias del paciente con variantes hemoglobínicas. A pesar de eso, estas técnicas pueden ser de difícil acceso y habitualmente se opta por realizar el seguimiento metabólico del paciente diabético utilizando las glucemias capilares y la fructosamina.

La fructosamina se utiliza para el control de la diabetes gestacional y en casos de enfermedades agudas en que se requiera saber qué control metabólico se ha alcanzado en un periodo corto de tiempo. También puede utilizarse en caso de hemoglobinopatías ya que la glucosilación de las proteínas del suero, básicamente la albúmina, no estará influenciada por las alteraciones o

variantes de la hemoglobina⁴. La fructosamina nos da una idea de qué control metabólico se ha alcanzado en las últimas dos semanas. En nuestro laboratorio su valor está entre 200 y 280 $\mu\text{mol/l}$.

En el caso de nuestro paciente la fructosamina fue de: 361 $\mu\text{mol/L}$ (200-280), lo cual confirmó la sospecha inicial de que el control no era el adecuado. Se modificó la pauta terapéutica y se programó el seguimiento pertinente.

Como reflexión final: quizás sería necesario considerar la electroforesis de hemoglobinas en pacientes que presentan HbA1c incongruentes con los niveles de glucosa venosa o capilar^{3,8}. Hay que recordar que es importante conocer que la HbA1c tiene limita-

ciones, y no otorgarle un valor absoluto, ya que así evitaremos errores diagnósticos y de manejo⁴. En las situaciones descritas, entre ellas las anemias como las más frecuentes, habrá que utilizar las glucemias capilares y/o la fructosamina aunque tengan capacidad predictiva menor que la HbA1c ya que esta no es una herramienta válida para la monitorización ni la toma de decisiones terapéuticas⁵.

Al ser las hemoglobinas alteraciones de carácter hereditario, quizá habría que valorar la realización de pruebas diagnósticas a los familiares directos de los pacientes con variantes de hemoglobina que también tengan diabetes, con la intención de evitar errores diagnósticos y de manejo³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Revista del Laboratorio Clínico: Armonización de resultados de HbA1c en España. <http://zl.elsevier.es/es/revista/laboratorio-clinico-282/armonizacion-resultados-hba-1c-espa%C3%B1a-13132697-documento-2009>
2. Villegas A. Patología de la hemoglobina en la población española y en la población emigrante. *An Med Interna* 2006; 203-205
3. Gargallo M.A, Ataulfo F, Villegas A. Abnormally low HbA1c secondary to hemoglobin J-Baltimore [beta 16(A13) Gly→Asp]. Family study. *Endocrinología y Nutrición*, Volume 57, Issue 2, Pages 83-85
4. Chu, C.H, Wang M.C, Sun T.H, Lee J.K, Lam H.C Very low HbA1c Values in a patient with clinical silent Hemoglobin variant (Hemoglobin J) Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Veterans General Hospital, Taiwan 2007:18:45-50
5. Li-Yu Tsai, Shih-Meng Tsai, Me-Nungistry, Shu-Fen Liu. Effect of Hemoglobin Variants (Hb J , Hb G and Hb E) on HbA1c Values as Measured by Cation-Exchange HPLC (Diamant).

Department of Clinical Biochemistry, School of Technology for Medical Science and Department of Public Health School of Medicine Kaohsiung Medical University, Taiwan.

6. Low HbA1c levels in a poorly controlled diabetic. Self assessment answers. *Postgrad Med J* 2003;79:421-425

7. Ford ES, Cowie CC, Li C, Handelsman Y, Bloomgarden ZT. Iron-deficiency anemia, non-iron-deficiency anemia and HbA1c among adults in the

US. *J Diabetes*. 2011 Mar;3(1):67-73. doi: 10.1111/j.1753-0407.2010.00100.x.

8. Chandrasena LG, Peiris H, Williams S, Siribaddana SH. Hemoglobin variants in patients with type 2 diabetes mellitus. Department of Biochemistry and Clinical Chemistry, Faculty of Medicine, University of Kelaniya, Ragama, Sri Lanka.