

## **DOCUMENTO de las “Primeras Jornadas Conjuntas de Consenso del Laboratorio en Diabetes”**

Desarrolladas entre la Sociedad Argentina de Diabetes - Capítulo Cuyo; la Asociación Bioquímica de Mendoza y la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Juan Agustín Maza  
Mendoza, 26 y 27 de junio de 2009

### **1. INTRODUCCIÓN:**

Muchas decisiones de la práctica médica cotidiana se basan en exámenes complementarios. En Diabetología se destacan diferentes exámenes auxiliares del Laboratorio que aportan muy importante información para dichas decisiones.

Existe diferente metodología para arribar a resultados, cada una de ellas con distintas ventajas, desventajas y costos.

Frecuentemente se constatan discordancias entre las mediciones obtenidas, la expresión clínica del paciente y las inferencias realizadas desde la utilización de otros métodos que investigan el fenómeno. Un ejemplo claro es la medición de la HbA1c. Esto último ha dado pie a la generación de programas mundiales que tienden a la estandarización de las pruebas de medición.

Ante tal situación, desde el Capítulo Cuyo de la Sociedad Argentina de Diabetes y de la Asociación Bioquímica de Mendoza, en forma conjunta, se decidió realizar un evento científico para debatir sobre tres ejes temáticos seleccionados: medición de la Hemoglobina Glucosilada, Glucada o Glucohemoglobina; medición de la Microalbuminuria y realización de la Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa y utilizar las conclusiones para inducir a una estandarización en los métodos a utilizar localmente.

Se contó desde el inicio con el apoyo del ámbito académico formador de recurso humano, la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Juan Agustín Maza, quien se sumó así a la organización del encuentro.

### **2. ORGANIZACIÓN: COMITÉ ORGANIZADOR**

*Presidente:*

Dr. Nelson Rodríguez Papini, Presidente Capítulo Cuyo de la Sociedad Argentina de Diabetes.

*Coordinadores:*

Dr. Marcelo Álvarez, Capítulo Cuyo de la Sociedad Argentina de Diabetes. (SAD Cuyo)

Dr. Gustavo Yapur, Asociación Bioquímica de Mendoza (ABM) y UMaza

### **2.2. COMITÉ CIENTÍFICO**

Dra. Alejandra Cicchitti (SAD Cuyo), Dr. Raúl David (SAD Cuyo), Dr. Mario Pavetti (ABM), Dr. Guillermo Estevez (ABM), Dr. Héctor Mazzei (ABM y UMaza), Dra. Graciela Aimar de Berra (ABM y UMaza), Dra. Marcela Chiófaló (ABM), Dra. Clara Pott Godoy (ABM), Dra. Nancy Carreño (SAD Cuyo), Dra. Viviana Segreti (SAD Cuyo).

### 3. DESARROLLO DE LAS JORNADAS:

En la sede de la Universidad Juan A. Maza se desarrollaron las dos Jornadas de trabajo, el 26 y 27 de junio de 2009. El programa estuvo constituido de la siguiente manera:

#### **Apertura de las Jornadas**

- Farm. Gabriela Giornelli (Decana Facultad Farmacia y Bioquímica de la Universidad Juan Agustín Maza)
- Dr. Nelson Rodríguez Papini (Presidente del Capítulo Cuyo de la Sociedad Argentina de Diabetes)

**Viernes 26/06/09: 19.30 – 21.10 hs.:**

#### **“PRUEBA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA”**

**“Consideraciones Generales. Indicaciones”.** Dr. Carlos Cuello, Médico Endocrinólogo, ex Presidente Sociedad Mendocina Diabetes.

**“La Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa. Aspectos Bioquímicos”.** Bqca. Dra. Graciela Aimar de Berra, Titular de la Cátedra de Bioquímica Clínica, de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la de la UMaza.

**“Discusión y conclusiones”.** Dr. Guillermo Marcucci, Médico Diabetólogo, Vice Presidente del Capítulo Cuyo de la Sociedad Argentina de Diabetes.

**Viernes 26/06/09: 21.30 – 22.30 hs.:**

#### **“MEDICIÓN DE LA MICROALBUMINURIA”**

**“La Microalbuminuria. Aspectos Médicos”.** Dra. Celina Bertona. Médica Diabetóloga, Miembro del Capítulo Cuyo de la Sociedad Argentina de Diabetes.

**“Microalbuminuria. Aspectos Bioquímicos”.** Dr. Bqco. Héctor Mazzei, Director Técnico Meganalizar. Prof. Titular Química Analítica Instrumental. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UMaza.

**“Discusión y conclusiones”.** Dr. Guillermo Marcucci, Médico Diabetólogo, Vice Presidente del Capítulo Cuyo de la Sociedad Argentina de Diabetes.

**Sábado 27 de Junio: 09.00 - 11.00 hs.:**

#### **“MEDICION DE LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA”**

**“Hemoglobina Glucosilada. Aspectos Médicos”.** Dr. Hugo Lavandaio, Médico Diabetólogo, miembro del Capítulo Cuyo de la Sociedad Argentina de Diabetes.

**“Hemoglobina Glucosilada. Aspectos Bioquímicos”.** Dr. Héctor Mazzei, Director Técnico de Meganalizar. Prof. Titular Química Analítica Instrumental. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UMaza.

**“Hemoglobina Glucosilada. Aspectos Bioquímicos II”.** Dra. María del Carmen Maselli. Encargada del Laboratorio de Hidratos de Carbono del Hospital de Clínicas José de San Martín. Docente de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires.

**“Discusión y Conclusiones”.** Dr. Enrique Reynals, Médico Diabetólogo, Profesor Titular de Endocrinología, Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo.

#### **4. REDACCIÓN DEL DOCUMENTO FINAL:**

Luego de las **Jornadas Conjuntas de Consenso del Laboratorio en Diabetes**, se constituyó una Mesa de Trabajo y Redacción del Documento Final, integrado por los siguientes Profesionales:

- **Por la Asociación Bioquímica de Mendoza:**

Bqco. Dr. Héctor Mazzei.  
Biqco. Dr. Mario Pavetti  
Biqco. Dr. Gustavo Yapur.

- **Por el Capítulo Cuyo de la Sociedad Argentina de Diabetes:**

Dr. Marcelo Álvarez  
Dra. Celina Bertona  
Dra. Alejandra Cicchitti  
Dr. Carlos Cuello  
Dr. Raúl David  
Dr. Hugo Lavandaio  
Dr. Roberto Masnù  
Dr. Eligio Negri  
Dr. Enrique Reynals  
Dr. Nelson Rodríguez Papini  
Dra. Viviana Segreti

## 5. CONSENSO:

### 5.1.

#### TEMA 1: PRUEBA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA

##### Acuerdos y recomendaciones:

En cuanto a la denominada “**Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa**” (**PTOG**)(<sup>1</sup>), los participantes y la Mesa de Trabajo conformada llegaron al acuerdo de que sea esta prueba la destinada para el **diagnóstico** de Diabetes y tolerancia alterada o anormal a la glucosa. La **PTOG** implica **sólo dos determinaciones** (basal y 120 min.)

Se reserva la solicitud y realización de la “**Curva de Tolerancia Oral a la Glucosa**” (**CTOG**) para realizar otro tipo de investigaciones. **CTOG** implica tres o más determinaciones que quedarán a criterio del solicitante si ésta es extendida o no (6 ó más determinaciones), debiendo el médico aclararlo en su pedido.

Las recomendaciones y características generales de la **PTOG** a observar son las siguientes:

##### a. Preparación del paciente: el paciente deberá:

1. Realizar actividad física habitual. (No debiendo guardarse reposo ni un incremento en la actividad física que habitualmente desarrolla en los 3 días previos)
2. Realizar una dieta libre: este concepto implica que 3 días previos a la prueba el paciente deberá consumir un mínimo de 150 g/día de hidratos de carbono. (ver anexo 1)
3. No deberá estar recibiendo las siguientes drogas: corticoides, beta adrenérgicos. No comenzar en ese momento Terapia Anticonceptiva Oral.

##### Deberá evitar 12 hs. antes:

- Gastrocinéticos (Mosapride, Metoclopramida, Domperidona)
  - Antidepresivos con efecto anticolinérgico (Olanzapina)
  - Benzodiazepinas (Diazepam, Bromazepam, Clonazepam)
  - Anticolinérgicos
4. No deberá estar cursando cuadro agudo de: Síndrome Febril, enfermedades infecciosas, enfermedades del Aparato Digestivo (vómitos, diarrea, Síndrome de Mala Absorción), traumatismo agudo, etc. No debe estar internado, inmovilizado o desnutrido

##### b. Metodología:

1. Ayuno debe ser de 8 a 12 hs. La última comida no debe ser después de las 00:00 hs. Puede ingerir agua
2. Extracción de sangre por punción venosa
3. Previo a la administración de la glucosa, determinar la glucemia basal. **De ser mayor a 1,26 g/l no se debe continuar con la prueba con fines diagnósticos**

---

<sup>1</sup> Reinauer Hans, Home Philip D., Kanagasabapathy, Ariyur S. Heuck Claus-Chr.- Año 2002- Laboratory Diagnosis and Monitoring of Diabetes Mellitus – WHO. Guía ALAD para el diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 OPS. Biblioteca sede OPS- Año 2008.

4. Administrar:

4.1. Adultos: 75 g de glucosa *anhidra* en 375 ml de agua (ó el equivalente: 80 g de glucosa pentahidratada de los preparados comerciales en polvo; en los *preparados líquidos* debe completarse hasta 375 ml, según fabricante). En todos estos casos la solución final debe ser al 20%.

4.2. Niños hasta 12 años: 1,75 g de glucosa anhidra por kg de peso o su equivalente en los otros preparados (no debe superar los 75 g de glucosa)

5. Debe tomarse la solución de glucosa en 5 minutos aproximadamente. Extracción a los 120 min., a partir del comienzo de la ingesta

**c. Observaciones:**

- No ingerir alimentos ni fumar durante la prueba
- Permanecer en reposo a temperatura ambiente confortable
- Inicio de la prueba: entre las 07 – 09 hs. (respetando ritmo circadiano contrainsular)
- La determinación de la glucemia se deberá realizar en plasma obtenido con EDTA como anticoagulante y el fluoruro de sodio como inhibidor de la glucólisis por parte de los eritrocitos. Este plasma deberá ser separado dentro de los 5 minutos de efectuada la extracción
- Casos de suspensión de PTOG:
  - ◊ Vómitos en cualquier momento de la prueba
  - ◊ Glucemia basal  $\geq 1,26$  g/l ( $\geq 1,00$  g/l en embarazadas)

**d. Valores de Referencia:**

MUESTRA	VALORES DE REFERENCIA	VALORES OBTENIDOS	INTERPRETACIÓN
Glucemia basal	0,70 – 1,10 g/l	1.11 - 1.25 g/l	Glucemia alterada en ayunas
120 minutos	< 1,40 g/l	1,40 – 1,99 g/l	Tolerancia a la glucosa alterada o anormal
		$\geq 2,00$ g/l	Diabetes Mellitus

En embarazadas, frente a factores predisponentes, se debe realizar la prueba antes de la semana N° 24<sup>(2)</sup>. En caso de ser negativa, repetir entre las semanas 24 y 28 y finalmente entre las semanas 31 y 33.

MUESTRA	VALORES OBTENIDOS	INTERPRETACIÓN
Glucemia basal	$\geq 1,00$ g/l	Diabetes Gestacional
120 minutos	$\geq 1,40$ g/l	Diabetes Gestacional

<sup>2</sup> Faingold, M.C.; Lamela, C; Gheggi, M; Lapertosa, S; Di Marco, L; Basualdo, M.N.; Rovira, G; Jawerbaum, A; Glatstein, L.; Salzberg, S; Lopez, C; Caamaño, A.; Salcedo, L.; Rodríguez, M.E.; Alvariñas, J.: Recomendaciones para Gestantes con Diabetes. Conclusiones del Consenso reunido por convocatoria del Comité de Diabetes y Embarazo de la SAD. Octubre 2008. - Revista de la SAD – Vol 43, Nro.2 : 73 - 2009.

## 5.2.

### TEMA 2: MICROALBUMINURIA

#### Acuerdos y recomendaciones:

- ◇ Debería reemplazarse el término de “microalbuminuria”, por el de “**ALBÚMINA URINARIA**” <sup>(3),(4)</sup>
- ◇ La recolección de la primera muestra matinal de orina proporciona menos variabilidad intraindividual que la obtenida al azar y el valor de referencia es semejante al de la orina de 24 hs., cuando se expresa en relación a la creatinina (Relación albuminuria / creatininuria) <sup>(5),(6),(7)</sup>
- ◇ La albúmina urinaria debe medirse en muestras de orina que no hayan sido congeladas. La albúmina urinaria es adecuadamente estable cuando se almacena entre 2 y 8°C, durante 7 días, antes de medirla
- ◇ Cualquier opacidad debida a precipitados o a componentes celulares debe ser removido por centrifugación, antes de refrigerar
- ◇ Antes de la medición, la orina refrigerada debe calentarse a temperatura ambiente para disolver el precipitado que se pudiera haber formado y que adsorbe albúmina. Debe verificarse visualmente la no existencia de precipitado y, de haberlo, eliminarlo por centrifugación <sup>(8)</sup>
- ◇ En todas las mediciones de albúmina urinaria debe informarse la relación de excreción albuminuria / creatininuria, ya que muestra la menor variabilidad biológica intraindividual <sup>(9),(10),(11)</sup>
- ◇ No hay acuerdo y produce confusión la lectura de los resultados con diferentes unidades de medida, a saber:

mg albúmina / mmol de creatinina

---

<sup>3</sup> Miller, W.G., Bruns, D.E., Hortin, G.L., Sandberg, S., Aakre, K.M., McQueen, M.J., Itoh, Y., Lieske, J.C., Seccombe, D.W., Jones, G., Bunk, D.M., Curhan, G.C., Narva, A.S.. Current Issues in Measurement and Reporting of Urinary Albumin Excretion. Clin. Chem. 55(1): 24-38. 2009.

<sup>4</sup> World Health Organization 2002. Laboratory Diagnosis and Monitoring of Diabetes Mellitus - 2002

<sup>5</sup> Witte Elsbeth C. , Lambers Heerspink, Hidido J., de Zeeuw, Dick, Bakker, Stephan J.L., de Jong, Paul E. Gansevoort, Ronald “First Morning Voids Are More Reliable Than Spot Urine Samples to Assess Microalbuminuria”. J Am Soc Nephrol 20: 436-443, 2009.

<sup>6</sup> Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G Nacional Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. Ann Int Med.; 139: 137-147. 2003

<sup>7</sup> NKDEP/IFCC Conference to address Standardization of Urine Albumin/Creatinine Measurement and reporting. Washington, DC, USA, Minutes on NKDEP/LWG web site. March 27-28, 2007.

<sup>8</sup> Op. cit. Miller, W.G., Bruns, D.E.

<sup>9</sup> Myers, G.L., Miller, W.G., Coresh, J., Fleming, J., Greenberg, N., Greene, T., Hostetter, T., Levey, A.S., Panteghini, M., Welch, M., Eckfeldt, J.H.. Recommendations for Improving Serum Creatinine Measurement: A Report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. Clin. Chem. 52(1): 5-18. 2006.

<sup>10</sup> Miller, W.G., Narva, A., Gladstone, E., Burns, D., Curhan, G., Eckfeldt, J., Fleming, J., Greenberg, N., Hortin, G., Itoh, Y., Lieske, J., McQueen, M., Myers, G.L., Panteghini, M., Sandberg, S., Schimmel, H., Seccombe, D., Zakovsky, J. Conference to address Standardization of Urine Albumin/Creatinine Measurement and reporting. Washington, DC, USA, Minutes on NKDEP/LWG web site. March 27-28, 2007.

<sup>11</sup> Op. cit. Miller, W.G., Bruns, D.E.

g de albúmina / mol de creatinina  
 mg de albúmina / g de creatinina  
 µg de albuminuria /mg de creatininuria

- ◇ Lo ideal es adoptar las unidades del SI (**Sistema Internacional de Medidas**). En el interín, deberán seguirse guías uniformes dentro de cada región o país.
- ◇ Se sugiere para nuestra región, la determinación de la relación albúmina urinaria / creatinina urinaria en las unidades de **mg de albuminuria / g de creatininuria**, para lo cual los puntos de corte son los que se observan en la tabla de valores de referencia. También se puede expresar como µg / mg.
- ◇ La concentración de albúmina expresada en mg/L es de difícil interpretación y no debería ser informado como único valor.

**a. Muestra <sup>(12)</sup>:**

- Recolectar la primera orina de la mañana
- Tomar del chorro medio de micción, con higiene genital previa
- Evitar ingesta excesiva de líquidos en horas previas a la recolección
- Evitar recolección durante período menstrual
- La noche previa a la recolección no deben mantenerse relaciones sexuales
- No realizar ejercicio intenso 24 horas previas a la recolección

**b. Valores de referencia de la Relación Albuminuria /Creatininuria (RAC):**

Según NKDEP	Según ADA <sup>(13),(14),(15)</sup>	Primera orina de la mañana ajustada a la creatinina (tasa o relación albúmina / creatinina) mg albuminuria / g creatininuria
NORMAL	NORMAL	< 30 mg/g
ALBUMINURIA	MICROALBUMINURIA	30 – 299 mg/g
PROTEINURIA	MACROALBUMINURIA ALBUMINURIA CLINICA	≥ 300 mg/g

Ver en Anexo tabla con los valores de referencia para los distintos tipos de muestra de orina que pueden recolectarse.

**c. Observaciones:**

- Si la Relación Albuminuria / Creatinuria (RAC) es igual o mayor a 300 mg/g, el laboratorio deberá proponer al médico investigar proteinuria para evaluar presencia de otras proteínas urinarias distintas a albúmina. El método para

<sup>12</sup> Op. Cit: NKDEP/IFCC Conference

<sup>13</sup> American Diabetes Association - Standards of Medical Care in Diabetes-2009. Diabetes Care, Vol 32, Suppl 1, January 2009.

<sup>14</sup> Molitch, Mark E., MD ; DeFronzo, Ralph A. MD; Franz, Marion J., MS, RD, CDE; Keane, William F., MD; Mogensen, Carl Erik, MD; Parving Hans-Henrik, MD; Steffes, Michael W., MD, PhD.American Diabetes Association - Nephropathy in Diabetes. Diabetes Care, Vol 27, Suppl 1, January 2004.

<sup>15</sup> Eknoyan, Garabed MD, Hostetter, Thomas MD, Bakris, George L. MD, Hebert, Lee MD, Levey, Andrew S. MD, Parving, Hans-Henrik MD, Steffes, Michael W. MD, PhD, Toto, Robert MD Proteinuria and Other Markers of Chronic Kidney Disease: A Position Statement of the National Kidney Foundation (NKF) and the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). American Journal of Kidney Diseases, Vol 42, pp 617-622. No 4 (October), 2003

proteinuria determina otras proteínas (sin discriminar cuáles), además de albúmina, lo cual el método para albúmina no hace

- Se sugiere no realizar la determinación de albuminuria en caso de infección urinaria, hematuria o flujo vaginal
- Al interpretar los resultados el médico deberá tener en cuenta la presencia de Insuficiencia Cardíaca descompensada, HTA descontrolada, diabetes descompensada, ingesta de medicamentos que influyen sobre la hemodinamia renal (AINE, etc., fiebre), o sobre la excreción de albúmina por la orina como IECA o ARA II

### 5.3.

#### TEMA 3:

#### HEMOGLOBINA GLUCOSILADA, GLUCADA, GLICOSILADA O GLUCOHEMOGLOBINA <sup>(16)</sup>,<sup>(17)</sup>,<sup>(18)</sup>,<sup>(19)</sup>,<sup>(20)</sup>,<sup>(21)</sup>,<sup>(22)</sup>,<sup>(23)</sup>

La declaración del Consenso, luego de la discusión y análisis de los elementos aportados, concluyó las siguientes sugerencias:

- a. Preparación del paciente:** Ayuno de 8 horas
- b. Obtención de la muestra:** Punción venosa
- c. Tipo de muestra:** Sangre entera con EDTA, respetar las proporciones
- d. Características de la muestra:** Sin coágulos
- e. Conservación de la muestra:** Si no se procesa de inmediato, conservar refrigerada
- f. Estabilidad de la muestra:** 7 días entre 2 y 8 ° C (no congelar)

---

<sup>16</sup> Navarro, F. A - ¿Hemoglobina Glucada, hemoglobina glucosilada o glucohemoglobina? Un problema de nomenclatura bioquímica. Med. Clín. (Barcelona) 97: 397,. 1991.

<sup>17</sup> Navarro, F. A., Hernández, F... Nuevo listado de palabras de traducción engañosa en el inglés médico. Med. Clín. (Barc) 102: 142-149. 1994

<sup>18</sup> Navarro, F. A... Diccionario Crítico de Dudas Inglés-Español en Medicina. Segunda Edición; Madrid; McGraw-Hill Interamericana. 2005

<sup>19</sup> Mbanya, J.C.. La estandarización de la hemoglobina glucosilada: ¿es deseable? Diabetes Voice, 50(2): 27-30. 2005.

<sup>20</sup> Silink, M., Mbanya, J-C.. Estandarización mundial de la prueba de la HbA1c: las recomendaciones del comité de consenso. Diabetes Voice. 52(4): 33-34. 2007.

<sup>21</sup> Torrès-Speziale, A. M.. Programa Nacional de Estandarización de Glicohemoglobina. Rev. Mex. Patol. Clín. 53(3): 157-165. 2006.

<sup>22</sup> Ampudia-Blasco, F. J.-, Martín Vaquero, P.. Nuevo método de referencia para la estandarización de la HbA1c: repercusiones clínicas. (a new method for the standardization of the HbA1c clinical impact). Av. Diabetol. 23(5):324-325. 2007.

<sup>23</sup> Hicks, Jocelyn, PhD; Muller, Mathias, MD; Panteghini, Mauro, MD, PhD; Garry John, PhD. Deeb, Larry MD; Buse, John MD, PhD; Nathan, David M. MD; Kahn, Richard PhD. Ele Ferrannini, MD, Heine, Robert MD. Silink, Martin MD, Mbanya, Jean-Claude MD -Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1c Measurement. Diabetes Care 30: 2399-2400. 2007.

El Consenso sugiere una elección de método adecuado (certificado por NGSP, CV intraensayo < 5% y sesgo respecto al HPLC < 5%), que presente una buena trazabilidad respecto al método de referencia de la IFCC <sup>(24)</sup>. Por lo tanto, el Consenso desaconseja los procedimientos basados en cromatografía de intercambio iónico. En su defecto, si es utilizada, se debe promover una ejecución con estricta estandarización, particularmente en el control de la temperatura. Los Métodos Inmunoturbidimétricos son reconocidos internacionalmente como equivalentes al método HPLC, según el NGSP.

Los integrantes del Consenso consideran que, a pesar de que algunos de estos métodos pueden ser influidos en caso de ciertas hemoglobinopatías, constituyen la mejor opción y son, por lo tanto, los recomendados.

Debido a que pueden significar un costo operativo mayor, éste debiera ser reconocido por los responsables de la administración de los Recursos en Salud.

### **g. Unidades de Medida <sup>(25)</sup>,<sup>(26)</sup>,<sup>(27)</sup>,<sup>(28)</sup>:**

Siguiendo las recomendaciones internacionales, los resultados de HbA1c deben ser informados de manera simultánea en unidades IFCC (mmol/mol) y en unidades NGSP (%) derivadas, utilizando la llamada ecuación maestra IFCC - NGSP.

Las unidades IFCC (mmol/mol) se expresan sin decimales y las NGSP (%) con un decimal.

**Valores de Referencia del NGSP: 4 – 6.2 %**

Para calcular el equivalente en unidades IFCC (mmol/mol) partiendo de unidades NGSP/DCCT (%).

**IFCC (mmol/mol) = (NGSP % - 2,15 / 0,915) x 10**

**Valores de referencia IFCC: 20 – 44 mmol/mol**

<sup>24</sup> **McQueen, M.J.**. Challenges for International Standardization of Microalbumin in Urine. JCTLM Symposium Asian Pacific Congress for Clinical Biochemistry. Beijing, China. Octubre 16, 2007.

<sup>25</sup> Op.Cit: **Ampudia-Blasco, F. J.-, Martín Vaquero,**

<sup>26</sup> **Goberna, R, Aguilar-Diosdado, M., Santos-Rey, K., Mateo, J.:** Documento de Consenso para la armonización de resultados de HbA1c en España. Presentado en el Simposio: Estrategia de Consenso para la estandarización de la medición de HbA1c. Sevilla. 7 de noviembre de 2008.

<sup>27</sup> **Kuonen, J., Rikke, B.:** Expresar los resultados de la HbA1c, en las unidades que mejor conocemos: el futuro cercano. Diabetes Voice. 54(1): 33 - 36. 2009.

<sup>28</sup> Op. Cit: **Ruibal, G. F.**

## h. Observaciones:

- Debido a la VARIABILIDAD que puede observarse entre los distintos MÉTODOS utilizados para la medición, se aconseja:

### Ante un valor inesperado:

1. Realizar una nueva determinación en el mismo laboratorio
  2. Si persiste la duda o discrepancia, se aconseja efectuar una nueva determinación por otro laboratorio, **que utilice la misma metodología analítica**
- Como la inclusión de la glucosa media estimada (eAG) junto a la glucemia y la HbA1c en los informes de laboratorio puede ser motivo de confusión, particularmente cuando los pacientes pueden leer los mismos, se desaconseja incluirla. No obstante ello, se recomienda que los bioquímicos y los médicos tengan en sus oficinas la tabla de correlación, teniendo en cuenta que la misma no es aplicable a niños, a personas mayores de 71 años, ni a embarazadas<sup>(29),(30)</sup>
  - La HbA1c no refleja la variabilidad puntual de la glucosa sanguínea, ya que es un promedio y, por lo tanto, no puede mostrar los valores puntuales de hipo o hiperglucemia
  - El Consenso considera que la utilización de la HbA1c como método de diagnóstico de diabetes no constituye al día de la fecha en nuestra región, un método confiable

No obstante y dadas las recientes recomendaciones hechas por el Comité de Expertos Internacionales (**ADA, IDF, EASD - 2009**)<sup>(31)</sup>, se considera que en un futuro no determinado y una vez alcanzada la estandarización que este Consenso pretende, se podrá rever este criterio.

## 6. GLOSARIO:

ADA: Asociación Americana de Diabetes

AINE: Antinflamatorios no Esteroides

---

<sup>29</sup> Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ: Translating the A1C assay into estimated average glucose values. Diabetes Care 31:1473–1478, 2008.

<sup>30</sup> Op. Cit: Ruibal, G. F.

<sup>31</sup> Nathan, David M. MD; Balkau, Beverly PhD; Bonora, Enzo MD, PhD; Borch-Johnsen, Knut MD, DMSc; Buse, John B. MD, PhD; Colagiuri, Stephen MD; Davidson, Mayer B. MD; DeFronzo, Ralph MD; Genuth, Saul MD; Holman, Rury R. FRCP; Ji, Linong MD; Kirkman, Sue MD; Knowler, William C. MD, Dr PH; Schatz, Desmond MD; Shaw, Jonathan MD; Sobngwi, Eugene MD; Steffes, Michael MD, PhD; Vaccaro, Olga MD; Wareham, Nick MD; Zinman, Bernard MD; Kahn, Richard PhD. International Expert Committee report on the role of the A1c Assay in the Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 32: 1327-1334. 2009.

CTOG: Curva de Tolerancia Oral a la Glucosa

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

EASD: Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes

EDTA: Acido Etilendiaminotetraacético

HbA1c: Hemoglobina Glucosilada o Glicosilada

HPLC: Cromatografía Líquida de Alta Eficacia

HTA: Hipertensión Arterial

IDF: Federación Internacional de Diabetes

IFCC: Federación Internacional de Bioquímica Clínica y Laboratorio en Medicina

NGSP: Programa Nacional de Estandarización de la Glucohemoglobina

NKDPEP: Programa Nacional de Educación en Enfermedad Renal

PTOG: Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa

SI: Sistema Internacional de Medidas

## 7. ANEXOS:

Los presentes anexos fueron utilizados como material de base previo a la realización de las Jornadas Conjuntas del 25 y 26 de Junio de 2009, como también de soporte técnico para las mesas de discusión final.

### 7.1. ANEXO 1:

#### **MODELO TIPO DE DIETA A SEGUIR PARA LA PRUEBA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA (PTOG)**

*(Esta sugerencia implica el mínimo de carbohidratos que debe comer el paciente)*

#### **Desayunos y Meriendas**

- Una taza de café o té, solo o con leche; endulzado con 3 (tres) cucharaditas de té de azúcar
- Cuatro (4) tostadas o rebanadas de pan con 1 cucharada sopera de dulce o mermelada de frutas (no dietética)

#### **Media Mañana y Media Tarde**

- 1/2 banana o 1 manzana, o 1 naranja

#### **Almuerzo y Cena**

- Una porción de carne vacuna o pollo (a la plancha, a la parrilla o al horno)
- Una porción (taza de té) de puré de papas o de camote (batata) o un plato moderado de pastas con salsa liviana (fileto o blanca)
- Una fruta.

El presente modelo de dieta, fue elaborado por la Facultad de Ciencias de la Nutrición de la UMaza. Constituye una Guía general indicativa a sugerir por los distintos Laboratorios, para los pacientes que vayan a someterse a una Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa o bien a una Curva de Tolerancia Oral a la Glucosa <sup>(32)</sup>

---

<sup>32</sup> Cadelago, Silvia E., Lic. Nutrición; Sánchez, Lourdes, Lic. Nutr. "Consenso SAD, Capítulo Cuyo – Asociación Bioquímica de Mendoza: El Laboratorio en la Diabetes" - Facultad de Nutrición – Universidad Juan A. Maza, Mendoza, Junio 2009-

## 7.2. ANEXO 2:

### MICROALBUMINURIA

#### a. Introducción:

Aclaraciones sobre la terminología que debiera utilizarse: Aunque el término más utilizado es "microalbúmina/microalbuminuria", lo correcto sería usar el término "oligoalbúmina/oligoalbuminuria"<sup>(33)</sup>,<sup>(34)</sup>; ya que en el primer caso se está indicando que en la orina hay presencia de albúmina de tamaño pequeño, lo cual no es cierto; mientras que el segundo caso indica que en la orina hay presencia de albúmina en pequeña cantidad.

Normalmente hay muy poca excreción de albúmina en la orina (valor de población aproximadamente 5 µg/min), pero en determinadas enfermedades renales sí puede aparecer en cantidades mayores. Si la cantidad detectada es pequeña, se dice "oligoalbuminuria" o "presencia de oligoalbúmina".

La excreción urinaria de albúmina indica daño renal y se reconoce como un factor de riesgo para la progresión de la enfermedad renal y la enfermedad cardiovascular.

El rol de las determinaciones de albúmina urinaria ha centrado su atención en la necesidad clínica de resultados seguros y claramente informados. Por lo tanto, se hace necesario juzgar el estado actual de los hechos preanalíticos, analíticos y postanalíticos que afectan la medición de la albúmina urinaria e identificar las áreas donde pueden realizarse mejoras.

En el año 2007 se organizó la "NKDP/IFCC Conference to Address Standardization of Urine Albumin/Creatinine Measurement and Reporting"<sup>(35)</sup> en la cual se conformaron una serie de Grupos de Trabajo. A continuación se describen algunos hechos relevantes descritos en un documento publicado recientemente en Clinical Chemistry<sup>(36)</sup>.

### 1. Variables Preanalíticas que Afectan la Velocidad de Excreción de Albúmina

#### a. Variabilidad Biológica:

Se entiende por variabilidad biológica intra individual a la variación que tienen los valores de un analito en un mismo individuo, determinados durante un cierto periodo de tiempo y en condiciones estandarizadas y que no están relacionados con la variabilidad analítica del método utilizado.

El conocimiento de la variabilidad biológica intraindividual es importante para tomar decisiones acerca de qué tipo de muestra debe usarse para realizar las mediciones en orina, para interpretar un resultado confirmatorio consecuente a un resultado inicial que muestra un valor aumentado de concentración y para decidir

---

<sup>33</sup> Navarro, F. A. Microalbuminurie, paucialbuminurie ou oligoalbuminurie? ¿Microalbuminuria u oligoalbuminuria. Biblioteca del Escaparate de MedTrad – Publicaciones de miembros La Presse Médicale (París) 22: 314. 1993.

<sup>34</sup> Op. Cit: Navarro, F. A., Hernández, F... "Nuevo..

<sup>35</sup> Miller, W.G., Narva, A., Gladstone, E., Burns, D., Curhan, G., Eckfeldt, J., Fleming, J., Greenberg, N., Hortin, G., Itoh, Y., Lieske, J., McQueen, M., Myers, G.L., Panteghini, M., Sandberg, S., Schimmel, H., Seccombe, D., Zakovsky, J.. NKDEP/IFCC Conference to address Standardization of Urine Albumin/Creatinine Measurement and reporting. Washington, DC, USA, Minutes on NKDEP/LWG web site. March 27-28, 2007.

<sup>36</sup> Op. cit. Miller, W.G., Bruns, D.E.

cuando un cambio en la excreción de albúmina en orina es o no relevante desde el punto de vista clínico.

De los numerosos estudios realizados con las más diversas condiciones de ejecución (tiempo de muestreo, condiciones de los pacientes, tiempo de recolección, etc.) surge que el tercio central corresponde a una variabilidad biológica intra individual entre el 28 y el 47 %, con una media alrededor del 35 %.

#### **b. Cambios en la Albúmina Urinaria Durante la Recolección y Almacenamiento:**

A bajas concentraciones de albúmina en orina, la adsorción de la misma a la superficie del recipiente de colección puede llevar a pérdidas significativas. Tal adsorción también puede producir desnaturalización y ambos procesos pueden ser disminuidos utilizando recipientes con adecuadas superficies hidrofílicas o agregando detergentes no iónicos.

La albúmina en orina sólo es estable cuando se la almacena por largo tiempo congelada a  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; la conservación a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  produce diversas modificaciones en la albúmina.

Para la determinación rutinaria en el laboratorio clínico se prefiere la orina fresca de chorro medio. Habitualmente, la albúmina es estable si la orina se conserva entre  $2\text{ y }8\text{ }^{\circ}\text{C}$ , durante 7 días.

#### **c. Recolección de Albúmina Urinaria y Prácticas de Medición:**

Estudios acerca de la práctica clínica en varios países muestran un amplio rango en: la forma de recolectar la orina, la elección de los procedimientos de medición y los límites de decisión utilizados.

Así, las recolecciones utilizadas son: orina espontánea, primera orina de la mañana, segunda orina de la mañana, orina de un tiempo definido (nocturna de 8, 10 o 12 hs), orina de 24 hs.

Los métodos utilizados son: determinación de la tasa albuminuria y creatininuria (TA/C) con instrumentos en la oficina del médico, tiras semi cuantitativas para albúmina.

Las maneras de expresar los resultados fueron: en concentración (mg/L), en excreción por 24 hs (mg/24 hs), excreción por minuto ( $\mu\text{g}/\text{min}$ ) y la TA/C (mg/g o mg/mol).

En la mayoría de los países, los médicos consideran que un cambio del 33 % en el resultado de la albúmina urinaria indica un cambio significativo desde el punto de vista clínico, independientemente del tipo de recolección de muestra utilizado.

Los límites de decisión informados por los laboratorios varían desde  $15 - 30\text{ mg/L}$  para la albúmina urinaria hasta  $1.0 - 3.6\text{ mg/mol}$  para la TA/C.

## **2. Formas Moleculares de la Albúmina**

La abundancia y formas moleculares de albúmina en orina pueden diferir de los de plasma debido a la filtración o reabsorción tubular diferencial de las formas modificadas de albúmina, a la modificación de la albúmina por proteólisis durante el pasaje por el tracto urinario; modificaciones químicas por oxidantes, radicales libres y otros ligandos concentrados en la orina y a modificaciones durante el almacenamiento de la muestra.

### **a. Estructura de la Albúmina:**

El gen de la albúmina codifica un precursor, la pre-proalbúmina, que es procesado intracelularmente hasta llegar a la proteína plasmática madura de 585 aminoácidos que es secretada por los hepatocitos. Intracelularmente, el polipéptido de la albúmina no sufre modificaciones post transduccionales.

Un alto contenido de aminoácidos acídicos contribuye para que a pH neutro tenga una carga neta entre -15 y - 20, un punto isoeléctrico cercano a 5 y una alta solubilidad acuosa. La cristalografía de rayos X muestra una molécula con forma de corazón con tres dominios globulares formando una V. La albúmina se encuentra estabilizada por 17 puentes disulfuro intracatenarios y una estructura con alto contenido de  $\alpha$ -hélice, lo que determina una molécula relativamente resistente a la desnaturalización. La albúmina en solución se comporta hidrodinámicamente como un cilindro de 14 nm de longitud. Esta forma elongada y el agrandado tamaño hidrodinámico pueden ser importantes para disminuir la filtración glomerular de la albúmina.

Menos de 1 de cada 1000 personas expresan alelos mutantes para la albúmina y, así, raramente pueden afectar su determinación cuantitativa. Sin embargo, algunas mutaciones puntuales afectan la depuración renal de la albúmina produciendo diferentes proporciones de una albúmina modificada en orina que la existente en el suero.

El pH normal de la orina no afecta la forma de la albúmina. Por debajo de pH 4 y por encima de pH 8, la albúmina sufre importantes cambios conformacionales, la mayoría de los cuales son reversibles.

La albúmina tiene hasta 6 sitios de unión por molécula para ácidos grasos de cadena larga. Habitualmente, en plasma, hay 1 ácido graso por molécula de albúmina pero esta relación se incrementa varias veces por el estrés, el ejercicio y la terapia con heparina. La variable cantidad de ácidos grasos unidos puede modificar la movilidad electroforética en condiciones no desnaturalizantes y en el isoelectroenfoque.

La albúmina es un transportador de numerosas moléculas orgánicas pequeñas y iones. La unión de tales moléculas puede afectar la conformación de la albúmina. Una serie de compuestos endógenos se une a la albúmina, tales como el cobre y la tiroxina. La bilirrubina habitualmente ocupa una pequeña proporción de las moléculas de albúmina, excepto en la hiperbilirrubinemia, en la que puede haber hasta la mitad de las moléculas de albúmina ligada a la bilirrubina. A las concentraciones fisiológicas del plasma hay entre 1 y 2 iones calcio y entre 7 y 8 iones cloruro por molécula de albúmina. La unión de estos iones es pH dependiente y, por lo tanto, es variable en la orina y tales iones pueden rápidamente dissociarse e intercambiarse por otros iones durante el análisis.

Respecto del plasma, la orina se encuentra enriquecida en componentes peptídicos de bajo peso molecular y en derivados de aminoácidos tales como el ácido hipúrico y la fenilacetilglutamina. Dado que estos compuestos se encuentran en mucha mayor cantidad (molarmente), que la albúmina por lo que pueden estar sustancialmente unidos a ella.

La albúmina contiene dos sitios (sitios Sudlow I y II) para unir numerosas drogas y compuestos endógenos, muchos de los cuales se encuentran en altas concentraciones en la orina (salicilato, antibióticos como sulfas ó penicilinas).

## **b. Formas Covalentemente Modificadas de Albúmina:**

En el residuo 34 la albúmina contiene una cisteína no apareada que tiene un pK inusualmente bajo de alrededor de 5, lo que resulta en un aumento en la reactividad y en la velocidad de formación de puentes disulfuro y de intercambio con otros compuestos sulfhidrúlicos del plasma. La albúmina puede formar dímeros unidos por puente disulfuro con dos monómeros unidos por la cisteína 34, o la cadena lateral de tal cisteína puede ser oxidada a ácido sulfónico. La albúmina que tiene diversas modificaciones en la cisteína 34 presenta diferentes propiedades de unión para una variedad de ligandos, lo que implica que hay un cambio conformacional. En orina se han observado algunos dímeros.

La albúmina tiene una larga vida media en el plasma (alrededor de 20 días) lo que permite que ella pueda acumular modificaciones químicas. Las reacciones de las cadenas laterales de los aminoácidos puede producir: grupos carbonilo, carboximetilisina y avanzados productos finales de glicación en una pequeña proporción de las moléculas de albúmina.

Entre el 1 y 10 % (en los diabéticos hay una mayor proporción) de las moléculas plasmáticas de albúmina se encuentran glucadas con glucosa. La mayor proporción de albúmina glucada en la orina ha sido atribuida a la baja eficiencia tubular para reabsorber la forma glucada ya que tal proceso es mediado por un receptor con una considerable especificidad.

## **c. Fragmentación de la Albúmina:**

Se ha informado la presencia de dos grupos de fragmentos de albúmina, tanto en plasma como en orina: uno, con pesos moleculares entre 500 y 5000 Da y otro con pesos moleculares superiores a 5000 Da.

Los primeros se acumulan en el plasma de pacientes con falla renal. Dado que el proceso de filtración glomerular es un proceso que depende de la carga y el tamaño, los pequeños fragmentos generados en el plasma, cargados positivamente, son rápidamente depurados por el riñón sano.

De los segundos se ha observado que su proporción aumenta con la enfermedad renal y con el almacenamiento prolongado a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

En el plasma han sido detectadas varias formas truncadas de albúmina, que han perdido 1 o 2 aminoácidos N-terminales o 1, 6 o 13 aminoácidos C-terminales. La albúmina que carece del residuo leucina C-terminal constituye del 4 al 15 % de albúmina plasmática normal y se constituye en la principal forma tanto en plasma como en orina de pacientes con enfermedad crítica.

Las proteasas del tracto urinario y de la orina pueden generar fragmentos de albúmina o más modificaciones a los fragmentos ya sea en el tracto urinario como en la orina almacenada. Algunas moléculas de albúmina pueden ser internalizadas en las células tubulares donde son parcialmente digeridas y devueltas a la orina.

## **d. Influencia de las Formas Estructurales de la Albúmina Urinaria sobre los Métodos de Medición:**

El inmunoensayo ha sido el primer método para medir la albúmina urinaria. La albúmina urinaria es altamente antigénica en muchas especies animales. La respuesta policlonal del conejo está dirigida, al menos, contra 5 diferentes sitios antigénicos, lo que sugiere que los inmunoensayos con antisuero policlonal pueden reaccionar con muchas de las albúminas modificadas. La existencia de varios sitios antigénicos es consistente con la evidencia de que un método inmunoturbidimétrico

reacciona con: albúmina escindida en tres pedazos por acción del bromuro de cianógeno; con albúmina químicamente modificada y con albúmina animal que difiere en al menos el 20% de los aminoácidos con la albúmina humana.

### **3. Métodos Rutinarios para la Medición de la Albúmina Urinaria**

#### **a. Procedimientos Rutinarios para la Medición de la Albúmina Urinaria:**

Las concentraciones de albúmina menores de < 150 mg/L se encuentran por debajo del límite de detección de los métodos colorimétricos de las tiras de orina usadas rutinariamente en el análisis de orina. Los inmunoensayos disponibles (incluyendo los procedimientos turbidimétricos, nefelométricos e inmunométricos de dos sitios) tienen límites de detección entre 2 y 10 mg/L.

Los formatos de los métodos incluyen:

- las tiras específicas para albúmina urinaria de flujo lateral con inspección visual semicuantitativa,
- reactivos líquidos con mediciones cuantitativas mediante nefelometría o espectrofotometría.

Los métodos de rutina utilizan tanto anticuerpos monoclonales como policlonales, lo que puede influenciar su sensibilidad para medir las formas alteradas y los fragmentos de albúmina.

La cromatografía líquida por exclusión de tamaño (tamizado molecular) ha sido utilizada como un método alternativo y da, consistentemente, resultados más altos que los inmunoensayos para la mayoría de los tipos de muestra. Este hecho ha llevado a la controvertida hipótesis que el método detecta formas que no se detectan mediante los inmunoensayos, la cual ha sido cuestionada sobre la base de la reactividad documentada de los antiseros policlonales con múltiples sitios antigénicos en la albúmina y por que el método incluye otras proteínas con un tamaño molecular similar al de la albúmina, incluyendo varias proteínas urinarias.

Otros métodos disponibles incluyen a los: radioinmunoensayos, enzimoimmunoensayos (ELISA, EMIT, CEDIA); fluoroinmunoensayos, inmunoensayos quimioluminiscentes y electroquimioluminiscentes; electroforesis con chip y cromatografía líquida con detección por espectrometría de masas.

### **4. Factores que Modifican la Albúmina Urinaria**

#### **a. Variabilidad por enfermedad:**

Aumentado:

Infección del tracto urinario, daño tubular, infección sistémica, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, descompensación metabólica, fiebre, desorden hiperglucémico reciente, hematuria, flujo vaginal.

#### **b. Variabilidad por drogas:**

Etinilestradiol-acetato de ciproterona, Inhibidores de la ECA, AINE AT1 y toda droga que altere la hemodinamia renal

## 5. Valores de Referencia Propuestos por ADA y NKDP para la Clasificación de la Albuminuria <sup>(37)</sup>,<sup>(38)</sup>

TIPO DE MUESTRA				
	Orina de 24 hs mg/24 hs	Orina minutada µg/min	Primera orina de la mañana ajustada a la creatinina (tasa o relación Albuminuria/ creatininuria) mg/g	Muestra aislada no ajustada a la creatinina (mg/L o µg/ml)
<b>NORMAL</b>	< 30	< 20	< 30	< 20
<b>ALBUMINURIA (NKDP) MICROALBUMINURIA (ADA)</b>	30 – 299	20 – 199	30 – 299	20 – 199
<b>PROTEINURIA (NKDP) o MACROALBUMINURIA (ADA)</b>	≥ 300	≥ 200	≥ 300	≥ 200

Si bien, al hacer las mediciones no podemos establecer exactamente si lo que determina es únicamente albúmina, sus variaciones en aumento o disminución tienen gran implicancia clínica y trascendencia terapéutica.

<sup>37</sup> Calabia, Rodrigo. E. Medida de la función renal. Evaluación del cociente microalbuminuria/creatinina. Valor de la tira reactiva y del examen del sedimento urinario. Indicaciones para solicitar ecografía renal. Nefrología. 24. Sup. 6; 35 – 46. 2004.

<sup>38</sup> Op. cit. Miller, W.G., Bruns, D.E.

### 7.3. ANEXO 3:

#### **DECLARACIONES DE CONSENSO SOBRE LA ESTANDARIZACIÓN MUNDIAL DE LA PRUEBA DE HbA1c<sup>(39)</sup>**

1. La prueba de la HbA1c se debería estandarizar en todo el mundo, incluyendo el sistema de referencia y la comunicación de los resultados.
2. El nuevo sistema de referencia de la IFCC representa el único eslabón válido para implementar la estandarización de la medida.
3. Los resultados de la prueba de la HbA1c se deben comunicar en todo el mundo en unidades IFCC (mmol/mol) y en unidades del Programa Nacional de Estandarización de la Glucohemoglobina (NGSP) y unidades derivadas (%), utilizando la ecuación maestra de la IFCC – NGSP.
4. Si el “estudio de la medida de la glucosa en plasma”, en curso en la actualidad, cumple sus criterios especificados a priori, también se especificará el valor medio de glucosa en plasma derivado de la HbA1c como interpretación del valor de la HbA1c.
5. Los objetivos glucémicos que aparecen en las guías clínicas deberían expresarse en unidades IFCC, unidades derivadas NGSP y como media de glucosa en plasma.

#### **DOCUMENTO DE CONSENSO PARA LA ARMONIZACIÓN DE RESULTADOS DE HbA1c EN ESPAÑA<sup>(40)</sup>**

1. Los laboratorios deberán realizar métodos trazables al método de referencia de la IFCC.
2. Siguiendo las recomendaciones internacionales, se acuerda emitir los resultados de HbA1c en dos tipos de unidades de manera simultánea en todos los informes de laboratorio:

Unidades NGSP/DCCT (%) con un decimal y  
IFCC (mmol/mol) sin decimales

3. Las publicaciones y guías clínicas elaboradas a partir de la fecha del acuerdo incluirán las dos unidades en sus textos.
4. La transformación a unidades NGSP/DCCT (%) se realizará mediante las distintas ecuaciones de conversión utilizando los sistemas informáticos de cada laboratorio.
5. Los métodos utilizados deberán tener una imprecisión (coeficiente de variación) menor al 4%, aunque el objetivo final debería ser conseguir una imprecisión menor al 2%.
6. Las situaciones transitorias, como es el caso de la utilización actual JDS/JSCC (%) se recomienda informar, si se considera necesario, durante un periodo transitorio (12 a 24 meses) tanto en unidades JDS/JSCC (%) como en unidades NGSP/DCCT (%).

---

<sup>39</sup> Op. Cit: **Silink, M., Mbanya, J-C.. Estandarización**

<sup>40</sup> Op. Cit: **Goberna, R, Aguilar-Diosdado, M.,**

## **ECUACIONES DE CONVERSIÓN**

1. Si se trabaja con calibración JDS/JSCC ( Japón)

$$\text{NGSP (\%)} = 0,985 \times \text{JDS/JSCC \%} + 0,46$$

2. Si se trabaja con calibración Mono-Sweden ( Suecia)

$$\text{NGSP (\%)} = 0,923 \times \text{Mono - Sweden \%} + 1,34$$

3. Si se trabaja con calibración IFCC (%)

$$\text{NGSP (\%)} = 0,915 \times \text{IFCC \%} + 2,15$$

4. Para calcular el equivalente en unidades IFCC (mmol/mol) partiendo de unidades NGSP/DCCT (%)

$$\text{IFCC (mmol/mol)} = (\text{NGSP \%} - 2,15 / 0,915) \times 10$$

## **FACTORES QUE MODIFICAN LOS NIVELES DE LA HbA1c**

### **Variables Pre-analíticas:**

#### Aumento:

Inflamación, uremia

#### Disminución:

Embarazo

### **Enfermedades**

El efecto de las variantes de hemoglobina S, C o E depende del método de análisis (<sup>41</sup>).

¿Cómo se descubre?

- Autocontrol de la glucosa no coincide con la Hb A1c
- Cuando el resultado de una Hb A1c difiere del esperado
- Cuando el resultado de la Hb A1c es superior a 15 %
- Cuando el resultado de una Hb A1c de un paciente es radicalmente distinto al obtenido en otro laboratorio.

#### Aumento:

Hiperlipoproteinemia tipo 1, 4, 5; anemia por déficit de hierro; síndrome nefrótico, por efectos tóxicos del plomo, alcoholismo, estrés, hiperbilirrubinemia. Falsamente aumentado en métodos cromatográficos: Hb carbamylada (uremia). Falla renal crónica.

#### Disminución:

Eliptocitosis hereditaria, anemias debidas a desórdenes del metabolismo del glutatión, talasemia mayor, En métodos cromatográficos: Hb C, D, S debido a que se eluyen parcialmente de las columnas. Cualquier situación que disminuya la vida

---

<sup>41</sup> U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. Sickle Cell Trait and Other Hemoglobinopathies and Diabetes: Important Information for Physicians. NIH Publication Nº 09-6287. 2008.

media del glóbulo rojo: trastornos hemolíticos o hemorragias. Niveles superiores a 10% de hemoglobina fetal interfieren con el método de inhibición de la aglutinación

## **8. BIBLIOGRAFIA UTILIZADA PARA LA REALIZACIÓN DE ESTE CONSENSO:**

1. **American Diabetes Association - Standards of Medical Care in Diabetes-2009.** Diabetes Care, Vol 32, Suppl 1, January 2009.- Ref. (13).
2. **Ampudia-Blasco, F. J.-, Martín Vaquero, P.. Nuevo método de referencia para la estandarización de la HbA1c: repercusiones clínicas. (a new method for the standardization of the HbA1c clinical impact).** Av. Diabetol. 23(5):324-325. 2007.- Refs. (22),(25).
3. **Cadelago, Silvia E., Lic. Nutrición; Sánchez, Lourdes, Lic. Nutr. “Consenso SAD, Capítulo Cuyo – Asociación Bioquímica de Mendoza: El Laboratorio en la Diabetes” - Facultad de Nutrición – Universidad Juan A. Maza, Mendoza, Junio 2009- Ref. (32).**
4. **Calabia, Rodrigo. E.. Medida de la función renal. Evaluación del cociente microalbuminuria/creatinina. Valor de la tira reactiva y del examen del sedimento urinario. Indicaciones para solicitar ecografía renal.** Nefrología. 24. Sup. 6; 35 – 46. 2004. Ref. (37).
5. **Eknoyan, Garabed MD, Hostetter, Thomas MD, Bakris, George L. MD, Hebert, Lee MD, Levey, Andrew S. MD, Parving, Hans-Henrik MD, Steffes, Michael W. MD, PhD, Toto, Robert MD Proteinuria and Other Markers of Chronic Kidney Disease: A Position Statement of the National Kidney Foundation (NKF) and the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK).** American Journal of Kidney Diseases, Vol 42, pp 617-622. No 4 (October), 2003 - Ref. (15).
6. **Faingold, M.C.; Lamela, C; Gheggi, M; Lapertosa, S; Di Marco, L; Basualdo, M.N.; Rovira, G; Jawerbaum, A; Glatstein, L.; Salzberg, S; Lopez, C; Caamaño, A.; Salcedo, L.; Rodríguez, M.E.; Alvariñas, J.: Recomendaciones para Gestantes con Diabetes. Conclusiones del Consenso reunido por convocatoria del Comité de Diabetes y Embarazo de la SAD.** Octubre 2008.- Ref. (2).
7. **Goberna, R, Aguilar-Diosdado, M., Santos-Rey, K., Mateo, J.: Documento de Consenso para la armonización de resultados de HbA1c en España. Presentado en el Simposio: Estrategia de Consenso para la estandarización de la medición de HbA1c.** Sevilla. 7 de noviembre de 2008.- Refs. (26),(40).
8. **Hicks, Jocelyn, PhD; Muller, Mathias, MD; Panteghini, Mauro, MD, PhD; Garry John, PhD. Deeb, Larry MD; Buse, John MD, PhD; Nathan, David M. MD; Kahn, Richard PhD. Ele Ferrannini, MD, Heine, Robert MD. Silink, Martin MD, Mbanya, Jean-Claude MD - Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1c Measurement.** Diabetes Care 30: 2399-2400. 2007.- Ref. (23).
9. **Kuenen, J., Rikke, B.: Expresar los resultados de la HbA1c, en las unidades que mejor conocemos: el futuro cercano.** Diabetes Voice. 54(1): 33 - 36. 2009.- Ref. (27).
10. **Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification.** Ann Int Med.; 139: 137-147. 2003 - Ref. (6).
11. **Mbanya, J.C.. La estandarización de la hemoglobina glucosilada: ¿es deseable?** Diabetes Voice, 50(2): 27-30. 2005.- Ref. (19).
12. **McQueen, M.J.. Challenges for International Standardization of Microalbumin in Urine. JCTLM Symposiun Asian Pacific Congress for Clinical Biochemistry.** Beijing, China. Octubre 16, 2007.- Ref. (24).

13. Miller, W.G., Bruns, D.E., Hortin, G.L., Sandberg, S., Aakre, K.M., McQueen, M.J., Itoh, Y., Lieske, J.C., Seccombe, D.W., Jones, G., Bunk, D.M., Curhan, G.C., Narva, A.S.. Current Issues in Measurement and Reporting of Urinary Albumin Excretion. Clin. Chem. 55(1): 24-38. 2009.- Refs.(3), (8), (11), (36), (38).
14. Miller, W.G., Narva, A., Gladstone, E., Burns, D., Curhan, G., Eckfeldt, J., Fleming, J., Greenberg, N., Hortin, G., Itoh, Y., Lieske, J., McQueen, M., Myers, G.L., Panteghini, M., Sandberg, S., Schimmel, H., Seccombe, D., Zakovsky, J. Conference to address Standardization of Urine Albumin/Creatinine Measurement and reporting. Washington, DC, USA, Minutes on NKDEP/LWG web site. March 27-28, 2007.- Refs. (10), (35).
15. Molitch, Mark E., MD ; DeFronzo, Ralph A. MD; Franz, Marion J., MS, RD, CDE; Keane, William F., MD; Mogensen, Carl Erik, MD; Parving Hans-Henrik, MD; Steffes, Michael W., MD, PhD.American Diabetes Association - Nephropathy in Diabetes. Diabetes Care, Vol 27, Suppl 1, January 2004.- Ref. (14).
16. Myers, G.L., Miller, W.G., Coresh, J., Fleming, J., Greenberg, N., Greene, T., Hostetter, T., Levey, A.S., Panteghini, M., Welch, M., Eckfeldt, J.H.. Recommendations for Improving Serum Creatinine Measurement: A Report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. Clin. Chem. 52(1): 5-18. 2006.- Ref. (9).
17. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ: Translating the A1C assay into estimated average glucose values. Diabetes Care 31:1473–1478, 2008.- Ref. (29).
18. Nathan, David M. MD; Balkau, Beverly PhD; Bonora, Enzo MD, PhD; Borch-Johnsen, Knut MD, DMSc; Buse, John B. MD, PhD; Colagiuri, Stephen MD; Davidson, Mayer B. MD; DeFronzo, Ralph MD; Genuth, Saul MD; Holman, Rury R. FRCP; Ji, Linong MD; Kirkman, Sue MD; Knowler, William C. MD, Dr PH; Schatz, Desmond MD; Shaw, Jonathan MD; Sobngwi, Eugene MD; Steffes, Michael MD, PhD; Vaccaro, Olga MD; Wareham, Nick MD; Zinman, Bernard MD; Kahn, Richard PhD. International Expert Committee report on the role of the A1c Assay in the Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 32: 1327-1334. 2009.- Ref. (31).
19. Navarro, F. A - ¿Hemoglobina Glucada, hemoglobina glucosilada o glucohemoglobina? Un problema de nomenclatura bioquímica. Med. Clín. (Barcelona) 97: 397-1991-Ref. (16).
20. Navarro, F. A., Hernández, F... Nuevo listado de palabras de traducción engañosa en el inglés médico. Med. Clin. (Barc) 102: 142-149. 1994 - Refs. (17), (34).
21. Navarro, F. A.. Microalbuminurie, paucialbuminurie ou oligoalbuminurie? ¿Microalbuminuria u oligoalbuminuria. Biblioteca del Escaparate de MedTrad – Publicaciones de miembros La Presse Médicale (París) 22: 314. 1993.- Ref. (33).
22. Navarro, F. A... Diccionario Crítico de Dudas Inglés-Español en Medicina. Segunda Edición; Madrid; McGraw-Hill Interamericana. 2005 - Ref. (18).
23. NKDEP/IFCC Conference to address Standardization of Urine Albumin/Creatinine Measurement and reporting. Washington, DC, USA, Minutes on NKDEP/LWG web site. March 27-28, 2007. Refs. (7),(12).
24. Reinauer Hans, Home Philip D., Kanagasabapathy, Ariyur S. Heuck Claus-Chr.- Año 2002- Laboratory Diagnosis and Monitoring of Diabetes Mellitus – WHO. Guia ALAD para el diagnóstico, control y tratamiento de la Diabets Mellitus Tipo 2 OPS. Biblioteca sede OPS- Año 2008. - Ref. (1).
25. Ruibal, G. F. Determinación de HbA1c. Simposio “Diabetes mellitas” CALILAB, Buenos Aires, agosto 2006.- Refs. (28), (30).
26. Silink, M., Mbanya, J-C.. Estandarización mundial de la prueba de la HbA1c: las recomendaciones del comité de consenso. Diabetes Voice. 52(4): 33-34. 2007. Refs. (20),(39).

27. **Torrés-Speziale, A. M.. Programa Nacional de Estandarización de Glicohemoglobina.** Rev. Mex. Patol. Clín. 53(3): 157-165. 2006.- Ref. (21).
28. **U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. Sickle Cell Trait and Other Hemoglobinopathies and Diabetes: Important Information for Physicians.** NIH Publication N° 09-6287. 2008.- Ref. (41).
29. **Witte Elsbeth C. , Lambers Heerspink, Hidido J., de Zeeuw, Dick, Bakker, Stephan J.L., de Jong, Paul E. Gansevoort, Ronald “First Morning Voids Are More Reliable Than Spot Urine Samples to Assess Microalbuminuria”.** J Am Soc Nephrol 20: 436–443, 2009.- Ref. (5).
30. **World Health Organization 2002.** Laboratory Diagnosis and Monitoring of Diabetes Mellitus – 2002 - Ref. (4).