

¿Por qué y cuándo modificar o adoptar nuevos valores de corte diagnóstico en pruebas de laboratorio?

Why and when to modify or adopt new diagnostic cut-off values in laboratory tests?

Los valores de corte de diagnóstico para las pruebas de laboratorio generalmente se han establecido en función de un rango de referencia obtenido de una población "sana". Sin embargo, puede haber circunstancias en las que se requiera modificar estos valores de corte para patologías específicas. Es el caso de la diabetes mellitus (DM), en la cual el riesgo de su desarrollo es un continuo que puede comenzar desde glucemias consideradas "normales". Si bien la interpretación de una prueba con resultados binarios es sencilla, la interpretación de una prueba con resultados continuos no es tan simple. Resulta difícil establecer un *gold standard* para el diagnóstico de condiciones como, por ejemplo, la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia que han cambiado constantemente en función de la evidencia concreta del beneficio de reducir sus valores en mayor o menor magnitud según la condición del paciente. Más difícil aún ha sido establecer un *gold standard* para el diagnóstico de la DM.

Históricamente se ha utilizado como referencia el inicio del desarrollo de la retinopatía diabética, ya que esta sería la única complicación "pura" asociada a valores elevados de glucemia (signos de nefropatía y neuropatía pueden obedecer a otras causas). Hasta 1997 el valor de corte de glucemia en ayunas era de ≥ 140 mg/dl. En ese año, el primer Comité de Expertos en Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus revisó los criterios diagnósticos, utilizando la asociación observada entre los niveles de glucemia en ayunas (GA) y la presencia de retinopatía como factor clave para identificar el nivel de umbral de la glucosa. El Comité examinó los datos de tres estudios epidemiológicos transversales que evaluaron la retinopatía con fotografía de fondo u oftalmoscopia directa, y midieron la glucemia como GA, prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) y A1c. Estos estudios demostraron niveles glucémicos por debajo de los cuales había "poca" retinopatía prevalente y por encima de los cuales la prevalen-

cia de retinopatía aumentaba de forma lineal. Estos análisis confirmaron el valor de la PTOG de 200 mg/dl. Sin embargo, se observó que el punto de corte de diagnóstico de la GA más antiguo de 140 mg/dl identificaba a muchos menos individuos con DM por lo que el punto de corte de diagnóstico de GA se redujo a 126 mg/dl.

Los criterios de prediabetes se introdujeron por primera vez en las recomendaciones de práctica clínica de 2003 de la *American Diabetes Association* (ADA), que la definieron como glucosa en ayunas alterada (GAA) ≥ 100 mg/dl y tolerancia a la glucosa alterada (TGA) ≥ 140 y < 200 mg/dl. En 2010, la ADA actualizó los criterios para el diagnóstico de prediabetes para incluir una tercera categoría: HbA1c de 5,7 a 6,4%. Asimismo, afirmaron que la GAA y la TGA no deben tomarse como entidades clínicas por derecho propio, sino más bien como factores de riesgo para el desarrollo de DM y enfermedades cardiovasculares. Se reconoce que definir un límite inferior de una categoría intermedia es algo arbitrario, ya que el riesgo de DM con cualquier medida de la glucemia es un continuo que se extiende hasta los rangos normales. La ADA estableció estos valores para garantizar que la prevalencia de la GAA fuera similar a la de TGA. Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y muchas otras organizaciones de DM, entre ellas la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), no adoptaron este cambio en la definición de GAA y mantuvieron el valor de ≥ 110 mg/dl.

En este número de la Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes, Commendatore et al.¹ proponen utilizar el valor de ≥ 100 mg/dl de glucemia para el diagnóstico de la GAA en Argentina. Fundamentan su propuesta sobre la base de nueva evidencia que responde a varias preguntas que se plantean sobre este valor y el mayor riesgo del desarrollo de DM, deterioro de la función de la célula beta e inicio de las complicaciones micro y macroangiopáticas, tanto en adultos como en niños mayores de 10 años.

También analizan las implicancias en el cuidado de estos "pacientes" y el impacto en la salud pública. Reconocen que el número de personas catalogadas como portadoras de GAA que no desarrollarán DM (falsos positivos), aumentará sustancialmente, con obvias consecuencias personales, sociales y económicas. No obstante, consideran que con las nuevas evidencias este cambio será costo beneficioso. Los argumentos más sólidos los señalan en la detección temprana de la retinopatía diabética entre el 8 y 13% en tres nuevos estudios observacionales, sin diferencia entre valores de ≥ 100 y < 110 comparados con ≥ 110 y < 126 mg/dl. Dadas las proyecciones de que hasta el 70% de las personas con prediabetes puede eventualmente desarrollar DM durante su vida, la identificación temprana de la retinopatía es una importante prioridad de salud². Se estima que hasta el 95% de la pérdida de visión en la DM es prevenible o tratable si se detecta precozmente³. En el mismo sentido, una reciente revisión sistemática de Kirthi V et al.⁴ reafirma la evidencia mostrada en este consenso. En esa revisión se incluyeron 24 estudios (8.759 participantes con prediabetes); las estimaciones de prevalencia de retinopatía oscilaron entre el 0,3 y 14,1% (mediana de 7,1%).

Este nuevo corte diagnóstico de la GAA propuesto para Argentina no implica un tratamiento farmacológico específico (metformina u otro agente antidiabético). Su utilidad radica en un seguimiento más cercano, implementar más precozmente y con firmeza cambios en el estilo de vida, identificar y tratar los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares (evidencia A)⁵, y detectar temprana-

mente signos de nefropatía⁶, neuropatía (autonómica⁷ y periférica⁸) y retinopatía⁴.

Otra razón para adoptar un nuevo criterio diagnóstico de una patología es garantizar la precisión del método, su accesibilidad y simplicidad para el paciente. Es el caso del uso de la HbA1c como diagnóstico de DM. También en este número Maselli et al.⁹ proponen adoptar a la HbA1c $\geq 6,5\%$ como criterio diagnóstico de la DM en Argentina. Los métodos de laboratorio en uso actualmente han mejorado notablemente (inmunturbidimetría, cromatografía líquida de alta eficiencia [*high performance liquid chromatography*, HPLC]), y es habitual que los prestadores se sometan a programas externos de control de calidad y lo expresen en sus informes. En el trabajo, desarrollan un pormenorizado análisis de las limitaciones que la HbA1c puede tener y concluyen que la HbA1c debe usarse para diagnóstico, siempre y cuando la determinación se realice con métodos certificados y estandarizados al *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), y que los prestadores 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 en el cual participan.

Dr. Martín Rodríguez

*Presidente de la Sociedad Argentina de Diabetes
Exprofesor Titular de Endocrinología,
Metabolismo y Nutrición,
Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional de Cuyo*

BIBLIOGRAFÍA

1. Commendatore V, Faingold C, Fenili C, Frechtel G, et al. Glucemia en ayunas alterada ¿es oportuno utilizar el punto de corte en 100 mg/dl en Argentina? *Rev Soc Arg Diab* 2023;57(1):9-19.
2. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012;379:2279-90.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl 1:S62-9.
4. Kirthi V, Nderitu P, Alam U, et al. The prevalence of retinopathy in prediabetes: a systematic review. *Surv Ophthalmol* 2022;67:1332-1345.
5. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Care in Diabetes 2023. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl.1):S19-S40.
6. Branda JI, de Almeida-Pititto B, Ferreira SR. Prevalence of diabetic kidney disease in prediabetes. *Obesity Medicine* 2019;15:100105.
7. Eleftheriadou A, Williams S, Nevitt S, et al. The prevalence of cardiac autonomic neuropathy in prediabetes: a systematic review. *Diabetologia* 2021;64:288-303.
8. Kirthi V, Perumbalath A, Brown E, et al. Prevalence of peripheral neuropathy in prediabetes: a systematic review. *BMJ Open Diab Res Care* 2021;9:e002040. doi:10.1136/bmj-drc-2020-002040.
9. Maselli MC, Llanos I, Lucarelli C, Fenili C, Ruibal G, Valdez S. Hemoglobina A1c. *Rev Soc Arg Diab* 2023;57(1):20-23.