



RECOMENDACIONES SOBRE EL USO DE HEMOGLOBINA GLICADA A1c (HbA1c)

RECOMENDACIONES SOBRE EL USO DE HEMOGLOBINA GLICADA A1c (HbA1c) EN EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS EN ADULTOS.

RECOMENDACIONES SOBRE EL USO DE HEMOGLOBINA GLICADA A1c (HbA1c)
EN EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS EN ADULTOS.

AUTORES

BQ. José Patricio Anabalón Soto.

Jefe Subdepartamento Enfermedades No Transmisibles.
Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia.
Instituto de Salud Pública de Chile.

Dra. Verónica Ramírez Muñoz.

Jefe Subdepartamento Coordinación Externa.
Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia.
Instituto de Salud Pública de Chile.

REVISORES INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA

TM. Mitzy Celis Morales.

Jefe Sección Coordinación de Redes de Laboratorios clínicos.
Subdepto Coordinación Externa.
Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia.
Instituto de Salud Pública de Chile.

BQ. René Gómez Lagos.

Jefe Sección Química Clínica.
Subdpto. Enfermedades No Transmisibles.
Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia.
Instituto de Salud Pública de Chile.

Dra. Paola Pidal Méndez.

Jefe Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia.
Instituto de Salud Pública de Chile.

REVISORES EXTERNOS

Dra. Carmen Gloria Aylwin Herman.

Unidad de Diabetes Servicio de Medicina.
Hospital DIPRECA.
Comité de Enfermedades No Transmisibles ISP

Dra. María Cristina Escobar.

Jefa Departamento Enfermedades No Transmisibles.
MINSAL.
Comité de Enfermedades No Transmisibles ISP

Dra. Carolina Prieto Castillo.

Médico Jefe Laboratorio Clínico.
Hospital DIPRECA.
Comité de Enfermedades No Transmisibles ISP

Dra. Cinthya Urquidi B.

Profesor Investigador.
Departamento de Salud Pública y Epidemiología.
Universidad de Los Andes.

RECOMENDACIONES SOBRE EL USO DE HEMOGLOBINA GLICADA A1c (HbA1c) EN EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS EN ADULTOS.

RESUMEN

Este documento entrega las recomendaciones sobre el uso de HbA1c en el diagnóstico de Diabetes Mellitus en adultos, de acuerdo a los métodos en uso para su determinación en laboratorios clínicos chilenos. Estas recomendaciones se realizaron según los resultados obtenidos en el Seminario: "Hemoglobina glicada A1c, en el control y diagnóstico de la Diabetes", realizado en noviembre del 2011 en el Instituto de Salud Pública y la colaboración del Comité de Expertos de Enfermedades No transmisibles del Departamento Biomédico Nacional y de Referencia.

Se concluye en dicho seminario que, no están dadas las condiciones en Chile para la utilización de HbA1c en el diagnóstico de Diabetes Mellitus y se sugieren acciones que permitan mejorar la variabilidad intralaboratorios.

ALCANCE

Aplica a los profesionales clínicos y de laboratorio que participan en el diagnóstico de Diabetes y cuantificación de HbA1c.

INTRODUCCIÓN

El 28 de noviembre del 2011, en el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) se desarrolló el Seminario: "Hemoglobina glicada A1c, en el control y diagnóstico de Diabetes", organizado por el ISP y el Departamento de Enfermedades no Transmisibles del Ministerio de Salud (MINSAL). La actividad tuvo como finalidad definir si en Chile se puede recomendar el uso de la A1c como un método para el diagnóstico de diabetes, y se obtuvieron las siguientes conclusiones y recomendaciones:

- HbA1c, es el examen de elección para el control del paciente diabético.

- Todos los laboratorios clínicos deben usar solo métodos certificados por el NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program), con trazabilidad al método de referencia de la DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), para cuantificar la HbA1c.
- Se recomienda que todos los laboratorios clínicos del país participen en algún programa de evaluación externa de calidad que evalúe las mediciones de HbA1c.
- Como objetivo de control de Diabetes, con uso de HbA1c, se refuerza lo que establece la Guía Clínica Diabetes Mellitus tipo 2 del Minsal, obtener niveles de HbA1c hasta 7%.
- Se concluye que, en la actualidad no están dadas todas las condiciones para recomendar la HbA1c como un método de diagnóstico de Diabetes en Chile.

A continuación, en este documento se establecen las recomendaciones del Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia para la cuantificación de HbA1c en los laboratorios clínicos de la red y se señala una postura respecto de la utilización de HbA1c como criterio de diagnóstico de Diabetes en Chile.

DEFINICIONES

Coefficiente de Variación (CV): Medida de imprecisión de las mediciones calculada como el cociente entre la desviación estándar y el promedio aritmético de los valores disponibles de una misma variable, generalmente expresado como porcentaje.

Corrida analítica: es un intervalo (período de tiempo menor a 24 horas o número de muestras) para el cual se espera que la precisión y la exactitud del método sean estables.

DESARROLLO

HbA1c Como Criterio Diagnóstico De Diabetes

Tradicionalmente el diagnóstico de diabetes se ha efectuado en base a la medición de glicemia en estado de ayuno o post carga de 75 gramos de glucosa durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTGO).

La HbA1c, que resulta de la unión no enzimática de la glucosa a la hemoglobina, y por tanto expresa las glicemias durante la vida media del eritrocito (12 semanas), ha constituido en la práctica clínica el principal método para evaluar el control de los pacientes con Diabetes. Diversos estudios epidemiológicos primarios (con base poblacional y clínicos) y revisiones sistemáticas reportan que la HbA1c tiene un buen rendimiento para el diagnóstico y predicción de diabetes mellitus tipo 2 (valores de sensibilidad y especificidad superiores al 80%) teniendo en consideración la variabilidad de puntos de corte de la HbA1c usados, no obstante, la gran diversidad de métodos para su determinación y falta de estandarización no permitían recomendarla como un método de diagnóstico.

En el año 2009 por los avances en la instrumentación y estandarización del método para medir HbA1c, a lo que se suman ventajas respecto a la glicemia (no requiere ayuno, menor variabilidad individual, nula influencia de condiciones de estrés, entre otros), un panel internacional de expertos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) y de la Federación Internacional de Diabetes (IDF), recomendó incorporar la HbA1c como criterio diagnóstico de diabetes, siempre que se utilicen métodos certificados por NGSP y DCCT. Así mismo, indican en su informe que previo a incorporar a la HbA1c como método diagnóstico de diabetes se debe considerar:

- a) Rendimiento de las pruebas de HbA1c locales.
- b) Prevalencia de situaciones clínicas que interfieren con sus resultados (hemoglobinopatías, anemia ferropénica y hemolíticas, factores étnicos, entre otras.)

La Asociación Americana de Diabetes en el año 2010, incorporó a la HbA1c como un criterio diagnóstico de diabetes, con 2 valores en días diferentes de HbA1c $\geq 6.5\%$, con test efectuado en un laboratorio que use método certificado NGSP y estandarizado al DCCT.

La HbA1c $\geq 6.5\%$, es la cifra que en estudios epidemiológicos de diferentes poblaciones y grupos étnicos coincide con el valor de glicemia de ayuno y post carga que han sido definidos como diagnósticos de diabetes y que es el punto de corte que se asocia a riesgo de retinopatía (complicación específica de la diabetes).

Por su parte, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en un informe del año 2011, concuerda en que la HbA1c pueda utilizarse como una prueba diagnóstica de diabetes, solo si se aplican estrictos controles de calidad en las mediciones del laboratorio, que los métodos usados para su determinación se encuentren estandarizados de acuerdo a criterios internacionales y que no existan condiciones que afecten la exactitud de las mediciones. Recomienda HbA1c $\geq 6.5\%$, como otro criterio adicional para el diagnóstico de la diabetes y no en reemplazo de la glicemia.

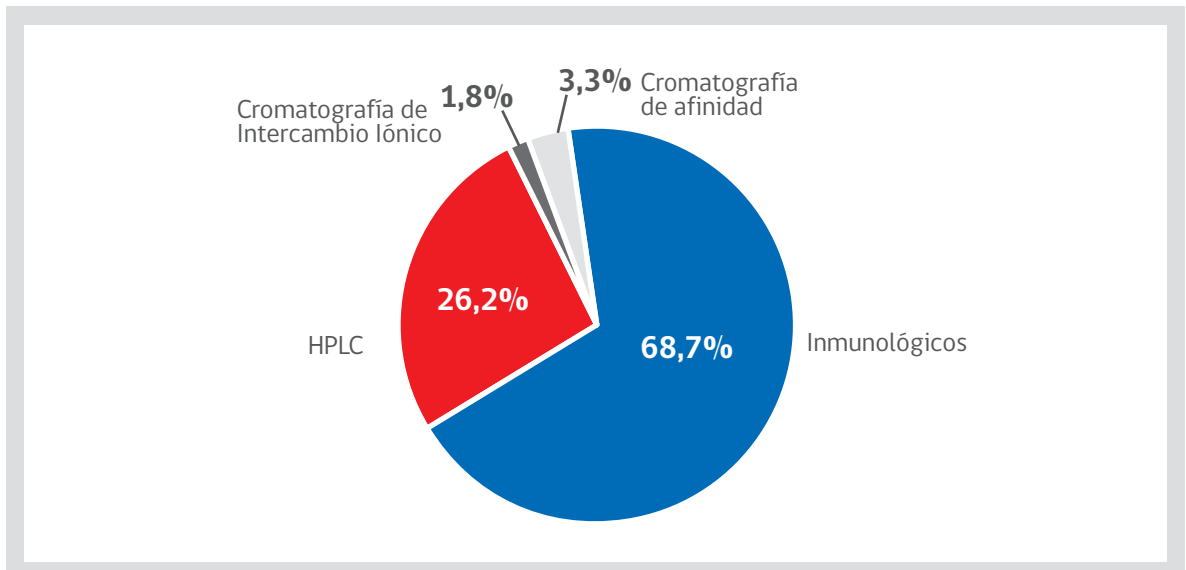
Diversas asociaciones científicas internacionales (Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y Colegio Americano de Endocrinólogos AACE/ACE, Asociación de Diabetes de Canadá CDA, Asociación Británica de Diabetología Clínica ABCD), también coinciden en que la HbA1c puede considerarse un examen adecuado para el diagnóstico de diabetes al efectuarse con metodología estandarizada, pero enfatizan en que es otra opción diagnóstica, y no en reemplazo de la glicemia.

HbA1c en Chile

Al analizar los métodos en uso para determinación de HbA1c en laboratorios clínicos en Chile informados por 243 laboratorios clínicos en el Programa de Evaluación Externa de la Calidad del ISP (PEEC) en el periodo 2011 (Gráfico 1), se puede observar que el 68,7% de los laboratorios clínicos utilizaban como método analítico el Inmunoensayo y 26,2% HPLC (High Performance Liquid Chromatography), siendo este último método el definido como el método de referencia del NGCP para determinación de HbA1c.

Gráfico 1:

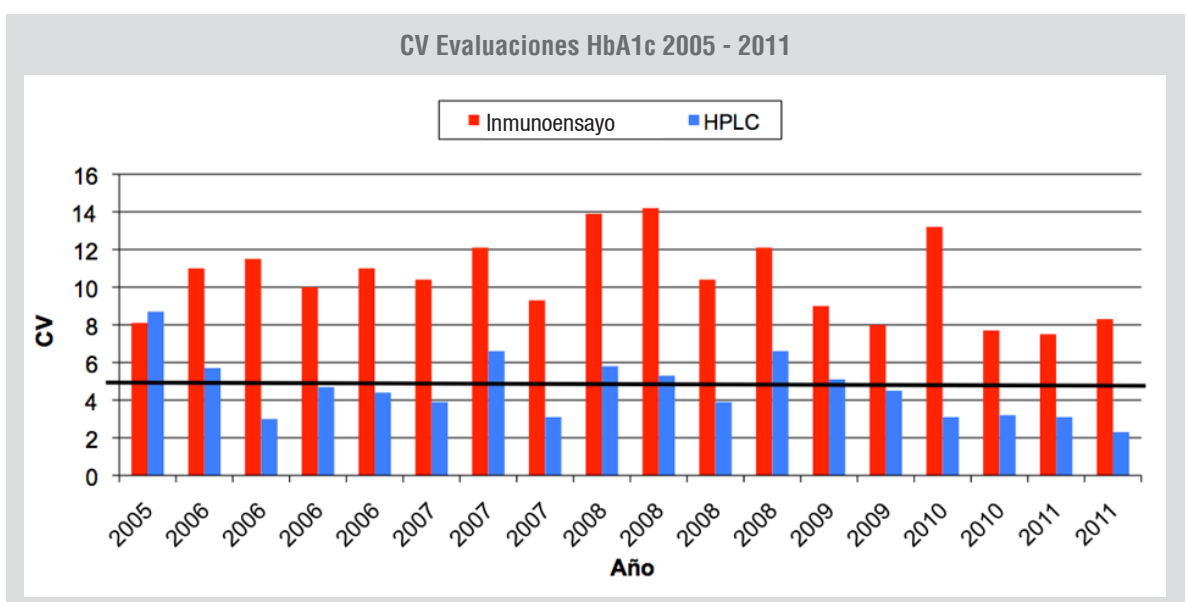
Metodologías analíticas empleadas en Chile para HbA1c, PEEC 2011.



En este período los mejores coeficientes de variación fueron obtenidos por los laboratorios clínicos que utilizaron HPLC, los cuales estuvieron por debajo o levemente superior al 5%, CV recomendado por el Colegio de Patólogos Americanos (CAP); sin embargo, los CV de los métodos de inmunoensayo fueron todos superiores al 5% (Gráfico 2)

Gráfico 2:

Coefficiente de variación interlaboratorio de HbA1c en Chile, PEEC 2005-2011 (métodos de inmunoensayo vs HPLC).



EN CONCLUSIÓN:

- En Chile la mayoría de los laboratorios no usan métodos certificados para la determinación de HbA1c.
- La variabilidad de resultados, no permiten recomendar por el momento a la HbA1c como método diagnóstico en el país.

RECOMENDACIONES

- i) Los laboratorios clínicos deben usar solo métodos certificados por el NGSP para cuantificar la HbA1c, con trazabilidad al método de referencia del DCCT.

La información referente a métodos certificados a nivel internacional se puede obtener de:

a) <http://www.ngsp.org/certified.asp>

Información actualizada sobre métodos disponibles en Chile, sobre la base de participantes PEEC la puede obtener de:

b) http://www.ispch.cl/sites/default/files/kits_diagnosticos_HbA1c_comercializados_chile.pdf

- ii) Todos los laboratorios clínicos que cuantifican HbA1c deben implementar procedimientos de control de calidad interno que permitan validar los resultados de pacientes analizando al menos dos niveles de control, uno de ellos cercano al valor 6,5% de HbA1c, y en cada corrida analítica de muestras.
- iii) De la misma forma, deben calcular el coeficiente de variación analítico (CV%) mensual para el seguimiento de la variabilidad de sus mediciones.
- iv) Se recomienda que el CV intralaboratorio no supere el 3 %.

- v) Todos los laboratorios clínicos del país que realizan esta determinación deben participar en algún programa de evaluación externa de calidad de las mediciones de HbA1c.

Para ello pueden optar por el Programa de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC) del ISP, Subprograma HbA1c u otro programa de evaluación externa de la calidad disponible.

- vi) En el caso de aquellos Laboratorios clínicos que compran servicios de HbA1c a laboratorios clínicos de derivación, el laboratorio que contrata, en los términos de referencia de la licitación del servicio debe solicitar la participación del proveedor de los análisis en un programa de control de calidad externo, así como debe informarse sobre el desempeño del mismo en estas evaluaciones.
- vii) Los Laboratorios clínicos que realizan la cuantificación de HbA1c, deben implementar y cumplir con un programa de mantención preventiva del equipamiento destinado a los análisis, acogiendo las recomendaciones dadas por el fabricante del instrumento como mínimo.
- viii) Con la implementación de estas recomendaciones, esperamos lograr un Coeficiente de Variación interlaboratorios cercano al 5.0% calculado sobre los resultados obtenidos de los participantes en el Subprograma de HbA1c del Instituto Salud Pública de Chile.
- ix) En consecuencia al panel de expertos de Estados Unidos y la gran variabilidad de los puntos de corte de la HbA1c (revisión presentada en el seminario y actualizada a la fecha con estudios publicados el 2012), se recomienda determinar el rendimiento y puntos de corte de la HbA1c para población chilena en el diagnóstico de Diabetes Mellitus.

ANEXO

Métodos analíticos para cuantificar HbA1c disponibles en Chile con certificación NGSP, para medir HbA1c, con trazabilidad al método de referencia de la DCCT.

Marca	Método/Instrumento	Tipo de método	Proveedor en Chile	Certificados NGSP a Octubre/2012
Abbott Laboratories	Architect, HbA1c	Inmunoensayo	Tecnigen	Si
Bayer HealthCare LLC	A1c Now	Inmunoensayo	Alatheia	Si
Beckman Coulter Biomedical Ltd.	AU400, manual	Inmunoensayo	Galénica	Si
Biomed		Inmunoensayo	Amilab	No
Bio-Rad Laboratories	D-10 HbA1c	HPLC intercambio iónico	Galénica	Si
Bio-Rad Laboratories	Variant II HbA1c UN/ Variant II Turbo	HPLC intercambio iónico	Galénica	Si
BioSystems	BTS 310/ A15	Inmunoensayo	Cemes	No
DiaSys Diagnostics Systems GmbH	oneHbA1c FS/Hitachi 917	Inmunoensayo	AllSys Diagnóstica	Si
Drew Scientific	DS360 HbA1c	HPLC intercambio iónico	AllSys Diagnóstica	Si
Human	HumaStar 80	Inmunoensayo	Farmalatina	No
Inverness medical innovations		Inmunoensayo	Grifols	No
Labtest		Inmunoensayo	BiosWerfen	No
Mindray	BS300/BS200/BS400/BS800	Inmunoensayo	Valtek	No
Ortho Clinical Diagnostics	Vitros d%A1c / Vitros 5,1FS	Inmunoensayo	Johnson-Johnson	Si
Infopia Co. Ltd.	Clover A1c	Inmunoensayo	PMG Pharma	Si
Pointe Scientific, Inc.	Inmunoturbidimétrico/ Olympus AU-400	Inmunoensayo	Diatec	Si
Roche Diagnostics	TQ HbA1c Gen.2 /Cobas c111 / Cobas c501	Inmunoensayo	Roche Chile Ltda.	Si
Roche Diagnostics	TQ HbA1c Gen.3 /Cobas c501 / Hitachi Modulas P	Inmunoensayo	Roche Chile Ltda.	Si
Sebia	Capillarys 2 Flex Piercing	Electroforesis capilar	Clinitest	si
Siemens Healthcare Diagnostics	DCA 2000 +	Inmunoensayo	Siemens	Si
Siemens Healthcare Diagnostics	Dimension Xpand / RxL / Advia 1200/1650	Inmunoensayo	Siemens	Si
Thermo Fisher	Architect c4000	Inmunoensayo	Tecnigen	Si
Tosoh Corporation	G7 HbA1c	HPLC intercambio iónico	Pro-cirúrgica	Si
Wiener laboratories S.A.I.C.	Turbitest AA CB350i	Inmunoensayo	Wiener lab	Si
SYCOmed	i-Chroma	Inmunoensayo	Alatheia	No

AGRADECIMIENTOS

Al comité de expertos en Química Clínica, a los profesionales que participaron en el Seminario: "Hemoglobina glicada, HbA1c, en el control y diagnóstico de la Diabetes" realizado el 28 de noviembre 2011 en el Instituto de Salud Pública de Chile y a los expositores: Dra. María Cristina Escobar (Minsal), Dra. Carmen Gloria Aylwin (Hospital Dipreca), Dra. Claudia Cinthya Urquidi (Universidad de Los Andes), BQ. Pilar Durruty (Unidad de Diabetes, Hospital S.an Juan de Dios), Dr. Néstor Soto (Presidente Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes, Hospital S. Borja A.).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Nathan, D. *International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes*. Diabetes Care. 2009; 32:1327–1334.
2. American Diabetes Association. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Diabetes Care. 2010 January; 33(Supplement 1): S62–S69.
3. Kilpatrick, E., Winocour, P. *ABCD position statement on hemoglobin A1c for the diagnosis of Diabetes*. Practical Diabetes International. 2010;27 (6): 1-5.
4. American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology. *Statement on the Use of Hemoglobin A1c for the Diagnosis of Diabetes*. Endocrine Practice. 2010;16 (2): 155-156.
5. Pérez, F. "Diabesity": más que una preocupación para el endocrinólogo. *Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes*. 2011;4 (4): 249-250.
6. Kitabachi, A., Umpierrez, G. *Hiperglicémicas Crises in Adult Patients with Diabetes*. Diabetes Care Journal. 2009; 32 (7): 1335-1343.
7. American Diabetes Association. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Diabetes Care. 2012; 35, Supplement 1:S64-71.
8. Sack, D., et al. *Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus*. Clinical Chemistry. 2002;48(3): 436-472.
9. WHO/NMH/CHP/CPM/11.1 *Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus*. Abbreviated Report of a WHO Consultation. 2011. Recuperado de http://www.who.int/Diabetes/publications/report-HbA1c_2011.pdf
10. Weykamp, C., et. *The IFCC Reference Measurement System for HbA1c: A 6-Year Progress Report*. Clinical Chemistry. 2008; 54(2):240–248.
11. Instituto de Salud Pública. *Informe Seminario HbA1c*. Noviembre 2011.
12. Ministerio de Salud de Chile. *Guías Clínicas: Diabetes mellitus Tipo 2. Series Guías Clínicas*. MINSAL. 2010; 1-75. Recuperado de <http://www.minsal.gob.cl/portal/url/item/72213ed52c3e23d1e04001011f011398.pdf>