

ACTUALIZA EL DOCUMENTO "RECOMENDACIONES SOBRE EL USO DE HEMOGLOBINA GLICADA A1c (HbA1c) EN EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS", ELABORADO POR EL DEPARTAMENTO LABORATORIO BIOMÉDICO NACIONAL Y DE REFERENCIA.

01133 24.05.2022

RESOLUCIÓN EXENTA N° _____

SANTIAGO,

VISTOS: providencia interna núm. 1002, de fecha 11 de mayo de 2022 de la Jefa (S) Asesoría Jurídica; providencia núm. 676, de fecha 6 de mayo de 2022 de la Jefa de Gabinete; Memorando núm. 153, de fecha 5 de mayo de 2022, de la Jefa del Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que, conforme el inciso final del artículo 57 del Decreto con Fuerza de Ley N° 1, del año 2005, el Instituto de Salud Pública de Chile sirve de laboratorio nacional y de referencia, entre otros, en los campos de laboratorio clínico, y desempeña las demás funciones que le asigna la ley.

SEGUNDO: Que, este Instituto, con fecha 26 de enero de 2021, autorizó mediante Resolución Exenta N° 119, el documento "Recomendaciones sobre el Uso de Hemoglobina Glicada A1c, en el Diagnóstico de Diabetes Mellitus", el que fuere elaborado por el Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia, con motivo de la participación del Instituto de Salud Pública de Chile en el seminario denominado: "Hemoglobina Glicada A1c, en el control y diagnóstico de la Diabetes", el que fuere llevado a cabo en noviembre del año 2011.

En dicha instancia se realizaron recomendaciones según los resultados ahí obtenidos, viéndose éstas actualizadas en el año 2020 en base a los resultados que se han arrojado en los Programas de Evaluación Externa de la Calidad de este Instituto de Salud Pública durante estos últimos años.

TERCERO: Que, en razón de lo anterior, el Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia de este Instituto ha redactado una versión actualizada del documento técnico "Recomendaciones sobre el uso de hemoglobina Glicada A1c (HbA1c) en el diagnóstico de Diabetes Mellitus".

CUARTO: Que, es necesario que estas recomendaciones sean aprobadas administrativamente; y,

TENIENDO PRESENTE: lo dispuesto en la Ley Orgánica Constitucional N° 18.575, de Bases Generales de la Administración del Estado; en la Ley N° 19.880, de Base de los procedimientos administrativos que rigen los actos de los órganos de la Administración del Estado; en los artículos 57, 59 letra a) del Decreto con Fuerza de Ley N° 1 de 2005, del Ministerio de Salud que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del Decreto Ley N° 2763 de 1979 y de las Leyes N° 18.933 y N° 18.469; la Resolución N° 7 de 2019, de la Contraloría General de la República, y las facultades que me confiere el Decreto N° 51, de 2020, del Ministerio de Salud, dicto la siguiente:

RESOLUCIÓN.

1.- **ACTUALÍZASE** el documento denominado "Recomendaciones sobre el uso de hemoglobina Glicada A1c (HbA1c) en el Diagnóstico de Diabetes Mellitus" del Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia del Instituto de Salud Pública de Chile, cuyo texto es el siguiente:

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

AUTORES

- **BQ. M^a Paola Pellegrini Pinto.** Jefe Sección Química Clínica. Subdepartamento Enfermedades No Transmisibles. Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia. Instituto de Salud Pública de Chile.

BQ. /QF. Claudia Cárdenas Soto. Sección Química Clínica. Subdepartamento Enfermedades No Transmisibles. Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia. Instituto de Salud Pública de Chile.

- **BQ. Richard Pino Cortés.** Sección Química Clínica. Subdepartamento Enfermedades No Transmisibles. Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia. Instituto de Salud Pública de Chile.

- **BQ. Hugo Moscoso Espinoza.** Jefe Subdepartamento Enfermedades No Transmisibles. Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia. Instituto de Salud Pública de Chile.

REVISORES INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA

- **Dra. Verónica Ramírez Muñoz.** Jefe Subdepartamento Coordinación Externa. Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia. Instituto de Salud Pública de Chile.

REVISORES EXTERNOS

- **Dra. Carmen Gloria Aylwin Herman.** Past Presidente Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes.

- **Dra. Carolina Prieto Castillo.** Médico Jefe Laboratorio Clínico. Hospital DIPRECA. Sociedad Médica de Laboratorio Clínico.

RESUMEN

El nivel de hemoglobina glicada en sangre (HbA1c) fue propuesto en el año 2010 por la Asociación Americana de Diabetes, como criterio diagnóstico de Diabetes Mellitus, siendo fundamental para el control y seguimiento de la glicemia a largo plazo. En este contexto, el laboratorio debe garantizar el cumplimiento de los requisitos internacionales de calidad de forma de asegurar que el cambio en el resultado de HbA1c entre dos determinaciones sucesivas de un paciente sean el reflejo de una variación clínica y no de una variación analítica.

Este documento entrega las recomendaciones sobre el uso de la Hemoglobina A1c (HbA1c) en el diagnóstico de Diabetes Mellitus, de acuerdo con los métodos en uso para su determinación en laboratorios clínicos chilenos. Las recomendaciones iniciales 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 con la colaboración del Comité de Expertos del Subdepartamento de

Enfermedades No Transmisibles del Departamento Biomédico Nacional y de Referencia y se han actualizado en el año 2022 en base a los resultados obtenidos en estos últimos 10 años por los participantes en el Programa de Evaluación Externa de la Calidad del ISP.

Se concluyó en dicho seminario que, en Chile no estaban dadas las condiciones para la utilización de HbA1c como parámetro único en el diagnóstico de Diabetes Mellitus y se sugirió tomar acciones que permitieran mejorar la variabilidad de las mediciones. Desde esa fecha se han realizado acciones por parte de los laboratorios clínicos del país para disminuir la variabilidad, entre ellas la mejora del equipamiento y sus metodologías que permitieran cumplir con los requisitos establecidos en las especificaciones de calidad y así poder ser utilizada como parte del diagnóstico de Diabetes Mellitus.

En esta actualización del documento se puede concluir a partir de recomendaciones internacionales y de los resultados obtenidos en estos últimos 10 años en el Subprograma de Evaluación Externa de la Calidad del ISP, que es posible recomendar el nivel de HbA1c como criterio diagnóstico, pero sólo para algunos equipos y metodologías existentes en el país.

ALCANCE

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

INTRODUCCIÓN

El control glicémico crónico se evalúa principalmente con la prueba HbA1c, que fue la medida estudiada en los ensayos clínicos que demostraron los beneficios de un mejor control en la prevención de complicaciones de la Diabetes Mellitus. El autocontrol del paciente de la glucosa en sangre capilar puede ayudar con el control y el ajuste de la medicación, especialmente en personas que reciben insulina. La monitorización continua de la glucosa también tiene un papel importante en la evaluación de la eficacia y seguridad del tratamiento en muchos pacientes con diabetes tipo 1, datos limitados sugieren que también puede ser útil en pacientes seleccionados con diabetes tipo 2, como los que requieren insulina.

El 28 de noviembre del 2011, en el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) se desarrolló el Seminario: "Hemoglobina glicada HbA1c, en el control y diagnóstico de Diabetes", organizado por el ISP y el Departamento de Enfermedades no Transmisibles del Ministerio de Salud. La actividad tuvo como finalidad definir si en Chile se podría recomendar el uso del nivel HbA1c como un criterio exclusivo 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, con trazabilidad al método de referencia de la DCCT para cuantificar la HbA1c.
- Se recomendó 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 reforzó lo que establece la Guía Clínica Diabetes Mellitus tipo 2 del Minsal, obtener niveles de HbA1c hasta 7%.
- Se concluyó que no están dadas todas las condiciones para recomendar la HbA1c como un método de diagnóstico de Diabetes en Chile.

En 1995 la Federación Internacional de Química Clínica estableció un grupo de trabajo sobre la estandarización de HbA1c (IFCC-WG), el cual terminó su misión en el año 2010 desarrollando dos métodos de referencia para el análisis de HbA1c, espectroscopía de masas y electroforesis capilar, estableciendo una red de laboratorios, que utiliza estos métodos estandarizados. Preparan material de calibración consistente en una mezcla de hemoglobina A1c purificada y HbA0.

Otro aspecto importante a considerar es que existen dos modalidades para informar los resultados, en ese contexto se ha evaluado la relación entre los resultados de HbA1c de la red NGSP (% HbA1c) y la red IFCC (mmol / mol) y se ha desarrollado una ecuación maestra ($NGSP = [0.09148 * IFCC] + 2,152$). Sin perjuicio de

ello, cada laboratorio debe agregar en su informe de resultados los intervalos de referencia asociados a la unidad en que entregue el resultado.

A continuación, en este documento se actualizan 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 recomendación respecto de la utilización de HbA1c como criterio de diagnóstico de Diabetes en Chile.

A lo largo del tiempo, con el progreso de los métodos de medición, las especificaciones analíticas establecidas por el NGSP para la cuantificación de HbA1c ha ido aumentando su exigencia: en el año 2007, el error total aceptable (ETa%) fue 15%, en el año 2012 fue de 7% y a partir del año 2013 se estableció en 6%, y de la misma manera, sus pautas para el diagnóstico y manejo de la diabetes desde el laboratorio, indican que el coeficiente de variación porcentual intralaboratorio (CV%) debe ser menor al 2,0% y entre laboratorios, menor de 3,5%.

La Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio ha desarrollado un método de referencia primario, basado en el clivaje de un hexapéptido terminal y cuantificación por espectrometría de masas o electroforesis capilar. Los métodos utilizados en el laboratorio clínico deben verificarse de acuerdo a las características de desempeño establecidas por el fabricante; actualmente se dispone de diferentes métodos para medir la concentración de HbA1c, entre ellos la Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC). Este método cumple con el requisito de variabilidad biológica intraindividual (menor a 2%), buena especificidad, son instrumentos robustos, de alta eficiencia, presentan excelente desempeño analítico con resultados altamente precisos y reproducibles, aún en muestras almacenadas en congelación.

DEFINICIONES Y ABREVIACIONES

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: Se refiere al intervalo que podría ser un período de tiempo o grupo de muestras para el cual se espera que la precisión y la exactitud del método sean estables. CLIA define un periodo máximo de 24 horas para analitos de química y 8 horas para pruebas de hematología.

IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine / Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio.

NGSP: Glycohemoglobin Standardization Program / Programa Nacional de Estandarización de Hemoglobina Glicada.

ALAD: Asociación Latinoamericana de Diabetes.

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial / Estudio para el Control y Complicaciones de la Diabetes.

CLIA: Clinical Laboratory Improvements Amendments / Enmiendas para el Mejoramiento de Laboratorios Clínicos. **ESARROLLO**

HbA1c COMO CRITERIO DIAGNÓSTICO DE DIABETES

Tradicionalmente el diagnóstico de diabetes se efectuó en base a la medición de glicemia en estado de ayuno o post carga de 75 gramos de glucosa durante una prueba de tolerancia 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 diabéticos. 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.

A partir del año 2009 por los avances en la instrumentalización y estandarización del método para medir HbA1c, a lo que sumaron 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 utilizaran métodos certificados por NGSP y estandarizado al DCCT. Así mismo, indicaron en su informe que previo a incorporar a la HbA1c como método diagnóstico de diabetes se debía 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 mayor o igual a 6,5%, con test efectuado en un laboratorio que usara método certificado NGSP y estandarizado al DCCT, la cual se mantiene en la actualidad.

La HbA1c mayor o igual a 6,5%, es la cifra que en estudios epidemiológicos de diferentes poblaciones y grupos étnicos coincidía 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, concordó en que la HbA1c se podía utilizar 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 encontraran estandarizados de acuerdo a criterios internacionales y que no existieran condiciones que afecten la exactitud de las mediciones. Recomendó en esa oportunidad que HbA1c mayor o igual a 6,5% es un criterio adicional para el diagnóstico de la diabetes y no en reemplazo de la glicemia, la cual se mantiene actualmente.

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 coincidieron en que la HbA1c podía considerarse un examen adecuado para el diagnóstico de diabetes al efectuarse con metodología estandarizada, pero enfatizaron en que era otra opción diagnóstica, y no reemplazaba a la glicemia.

En los casos de Diabetes Mellitus tipo 2, las guías de la Asociación Latinoamericana de Diabetes ALAD, consideran a la HbA1c como uno de los criterios diagnósticos de Diabetes, sin embargo, por recomendación de consenso no aconsejan el uso de la determinación de la HbA1c como método único que sustituya a los métodos actuales basados en la determinación de la glicemia, para el diagnóstico de los estados de disglucemia previos a la diabetes en la población adulta en Latinoamérica

Actualmente, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda usar HbA1c para el diagnóstico de diabetes utilizando un método certificado por NGSP estableciendo como punto de corte mayor o igual a 6,5 %.

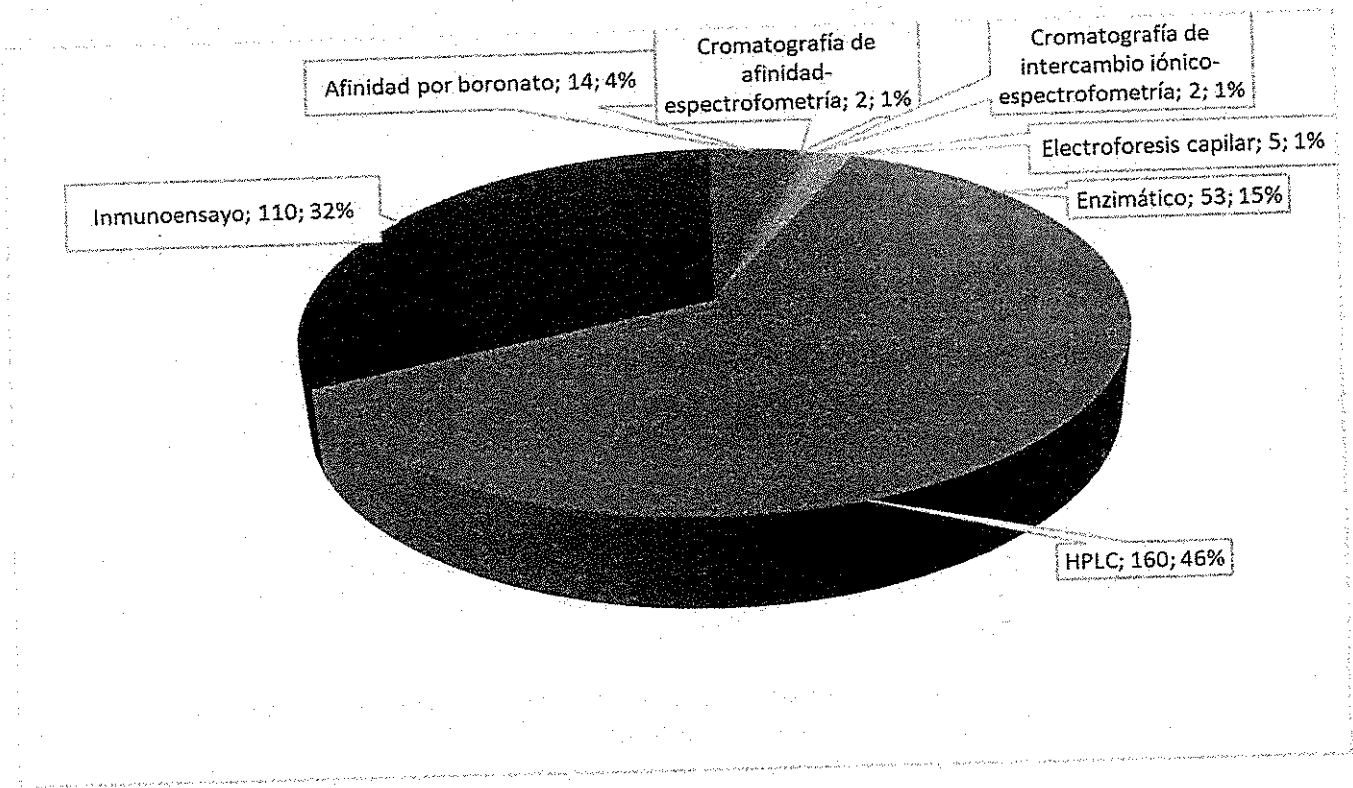
HbA1c en Chile

Al analizar los métodos en uso para determinación de HbA1c en laboratorios clínicos en Chile informados por 346 laboratorios clínicos en el Programa de Evaluación Externa de la Calidad del ISP (PEEC) en el año 2021 (Gráfico N° 1), se puede observar que el 32% de los laboratorios clínicos utilizaban como método analítico el Inmunoensayo, el 15% utilizaban como método analítico el enzimático y 46% HPLC (High Performance Liquid

Chromatography), siendo este último método definido como el método de referencia del NGSP para determinación de HbA1c. A continuación, se puede observar los métodos, el número de laboratorios que lo utilizan y su proporción en el total de participantes:

Gráfico N°1

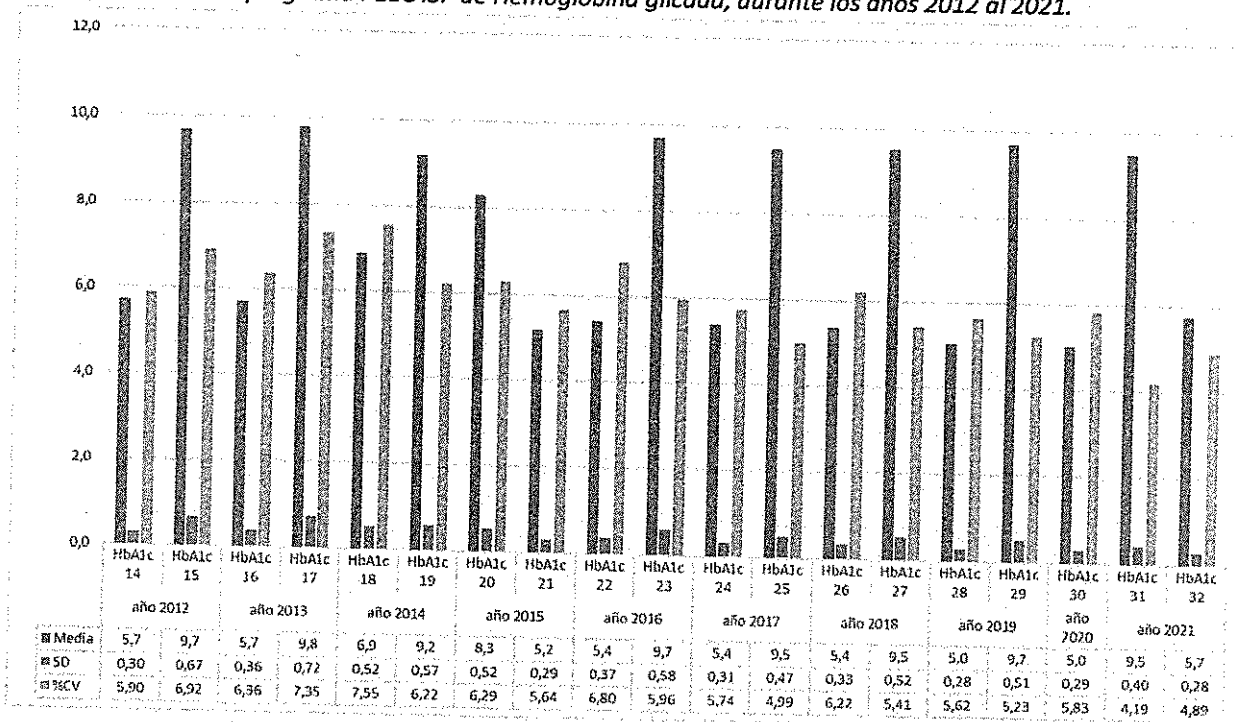
Distribución de los laboratorios clínicos participantes en el PEEC ISP 2021 según métodos analíticos para la determinación de HbA1c.



A continuación, en el gráfico N° 2 se pueden observar las medias, desviaciones estándar (SD) y coeficientes de variación en porcentaje (%CV) obtenidos por los laboratorios participantes en el subprograma PEEC HbA1c del Instituto de Salud Pública desde el año 2012 a 2021. Las SD del nivel 1 se encuentran en un rango entre 0,28 y 0,52; los %CV están en el rango de 4,89 % hasta 7,55 %; las SD del nivel 2 se encuentran en un rango entre 0,40 y 0,72; los %CV están en el rango de 4,19% hasta 7,35% lo que demuestra que la magnitud de la SD y %CV para los dos niveles mantienen un comportamiento estable a través del tiempo durante los 10 años evaluados.

Gráfico N°2:

Relación entre la media, desviación estándar y porcentaje de coeficiente de variación obtenidas de los participantes del subprograma PEEC ISP de Hemoglobina glicada, durante los años 2012 al 2021.



El Colegio de Patólogos Americanos (CAP), en su programa de intercomparación externa de la calidad para la determinación de hemoglobina glicada establece un límite de aceptación de un $\pm 6,0\%$ de desviación en relación al valor de comparación. En la tabla N°1 se observa los %CV obtenidos según el método utilizado por los laboratorios para informar sus resultados en el subprograma de Hemoglobina glicada PEEC ISP en los últimos 10 años y se evidencia que los métodos de Inmunoensayo y HPLC presentan un mejor desempeño en comparación con el método enzimático.

Tabla N°1

Coeficiente de variación de los laboratorios participantes del subprograma PEEC ISP de Hemoglobina glicada, durante los años 2012 al 2021, según métodos seleccionados.

Años	N° Evaluación	Método Enzimático %CV	N° lab	Inmunoensayo %CV	N° lab	HPLC %CV	N° lab
2012	HbA1c 14	*	*	7,5	187	4,2	58
	HbA1c 15	*	*	7,43	183	4,25	56
2013	HbA1c 16	*	*	6,64	159	4,82	56
	HbA1c 17	*	*	7,53	173	4,43	63
2014	HbA1c 18	*	*	8,22	183	4,56	68
	HbA1c 19	*	*	6,86	174	4,07	72
2015	HbA1c 20	*	*	7,26	175	3,56	79

	HbA1c 21	*	*	6,32	179	3,6	81
2016	HbA1c 22	15,86	16	5,81	170	4,91	85
	HbA1c 23	6,08	15	6,22	171	4,42	102
2017	HbA1c 24	7,41	14	6,04	160	3,73	108
	HbA1c 25	3,66	10	5,85	148	3,64	102
2018	HbA1c 26	11,14	39	6,3	143	3,96	121
	HbA1c 27	8,46	42	5,52	131	3,63	123
2019	HbA1c 28	8,66	54	5,35	126	3,83	146
	HbA1c 29	9,26	57	5,46	120	3,81	146
2020	HbA1c 30	4,85	56	5,00	113	5,09	146
2021	HbA1c 31	9,39	64	9,36	115	9,64	155
	HbA1c 32	5,34	53	5,76	110	5,78	160

**No hay datos disponibles para ese año*

Además, se observa que el método enzimático presente desde el año 2016 ha ido disminuyendo su CV, siendo uno de los posibles factores, el mayor número de laboratorios que utilizan esta metodología y que participan del subprograma. Otros métodos reportados por los laboratorios clínicos participantes son: afinidad por boronato, cromatografía de afinidad-espectrofotometría, cromatografía de intercambio iónico-espectrofotometría y electroforesis capilar.

Al realizar una revisión del %CV por grupos de equipos, se observa un comportamiento más heterogéneo entre los modelos de equipos, en las tablas N°2, 3 y 4 y gráfico N°3 se comparan los %CV obtenidos de los grupos de equipos que corresponden a aquellos equipos que forman grupos en las evaluaciones de los PEEC ISP con un número de participantes mayor o igual a 10.

Tabla N°2
%CV obtenidos de los participantes del subprograma PEEC ISP de Hemoglobina glicada, que informaron por método enzimático durante los años 2018 al 2021 por evaluaciones de grupo de equipos, según marca/ modelo.

Año	N° de evaluación PEEC ISP	Método Enzimático		
		%CV grupo de equipo 1	%CV grupo de equipo 2	%CV grupo de equipo 3
2018	HbA1c 26	2,44	8,52	6,62
	HbA1c 27	1,38	7,31	2,53

2019	HbA1c 28	2,28	8,27	5,17
	HbA1c 29	1,62	*	5,36
2020	HbA1c 30	2,98	8,00	5,77
2021	HbA1c 31	2,42	15,56	3,24
	HbA1c 32	5,95	10,22	4,69

* No hay datos disponibles para la evaluación

Tabla N°3

%CV obtenidos de los participantes del subprograma PEEC ISP de Hemoglobina glicada, que informaron por método inmunoensayo durante los años 2012 al 2021 por evaluaciones de grupo de equipos, según marca/ modelo.

Año	N° de evaluación PEEC ISP	Método Inmunoensayo	
		%CV	%CV
		grupo de equipo 1	grupo de equipo 2
2012	HbA1c 14	3,90	5,70
	HbA1c 15	5,32	4,74
2013	HbA1c 16	6,12	5,65
	HbA1c 17	3,35	4,83
2014	HbA1c 18	7,60	6,39
	HbA1c 19	4,11	3,21
2015	HbA1c 20	5,25	4,20
	HbA1c 21	2,86	5,28
2016	HbA1c 22	2,46	3,80
	HbA1c 23	3,59	4,56
2017	HbA1c 24	2,84	4,59
	HbA1c 25	3,88	3,53
2018	HbA1c 26	2,83	3,02
	HbA1c 27	4,25	4,10
2019	HbA1c 28	2,84	4,48
	HbA1c 29	3,96	3,24
2020	HbA1c 30	2,57	6,40
2021	HbA1c 31	4,65	3,44

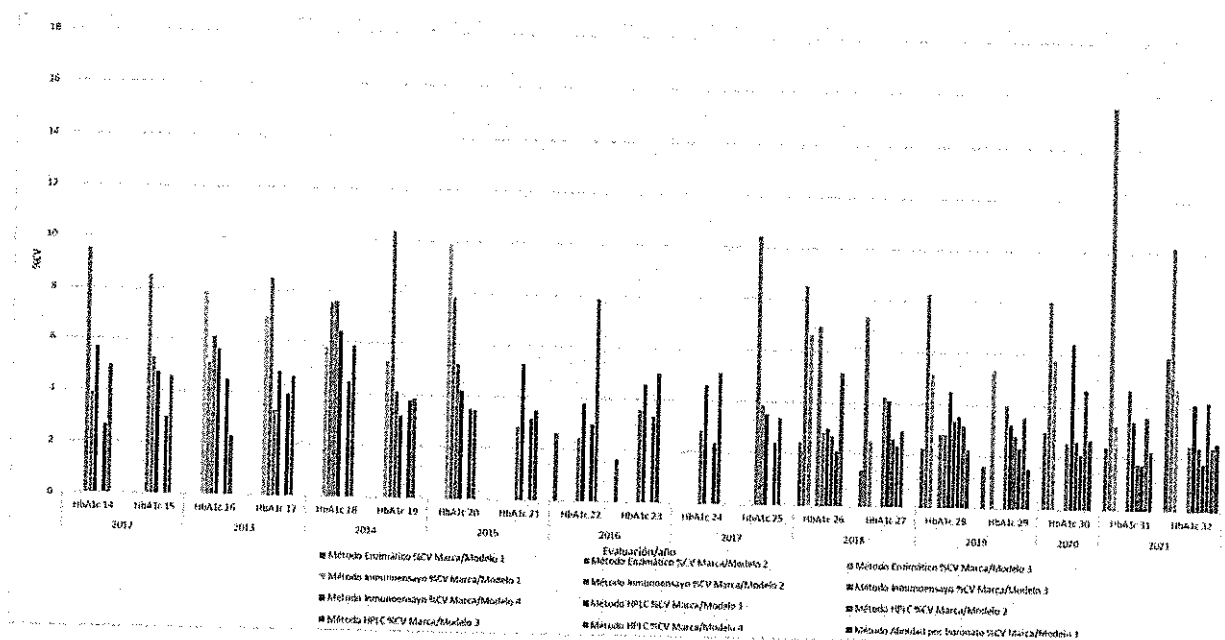
	HbA1c 32	2,49	4,11
--	----------	------	------

Tabla N°4
 %CV obtenidos de los participantes del subprograma PEEC ISP de Hemoglobina glicada, que informaron por método HPLC durante los años 2012 al 2021 por evaluaciones de grupo de equipos, según marca/ modelo.

		Método HPLC			
Año	N° de evaluación PEEC ISP	%CV grupo de equipo 1	%CV grupo de equipo 2	%CV grupo de equipo 3	%CV grupo de equipo 4
2012	HbA1c 14	*	2,70	5,00	*
	HbA1c 15	*	3,00	4,59	*
2013	HbA1c 16	*	4,49	2,30	*
	HbA1c 17	*	3,95	4,64	*
2014	HbA1c 18	*	4,45	5,87	*
	HbA1c 19	*	3,80	3,86	*
2015	HbA1c 20	*	3,52	3,47	*
	HbA1c 21	*	3,17	3,51	*
2016	HbA1c 22	*	2,98	7,84	*
	HbA1c 23	*	3,33	5,01	*
2017	HbA1c 24	*	2,34	5,07	*
	HbA1c 25	*	2,42	3,38	*
2018	HbA1c 26	2,69	2,09	5,16	*
	HbA1c 27	2,63	2,35	2,94	*
2019	HbA1c 28	3,36	3,54	3,19	2,25
	HbA1c 29	2,79	2,30	3,55	1,54
2020	HbA1c 30	2,60	2,10	4,61	2,68
2021	HbA1c 31	1,80	1,76	3,61	2,26
	HbA1c 32	2,44	1,82	4,19	2,44

* No hay datos disponibles para la evaluación

Gráfico N° 3
 %CV obtenidas de los participantes del subprograma PEEC ISP de Hemoglobina glicada, durante los años 2012 al 2021 por evaluaciones según método y grupos de equipos.



A partir de los datos de la tabla N° 2, 3 y 4 se desprende que existen variaciones en el %CV intra grupo como entre grupo. Es así como en la tabla N°2, para los equipos que utilizan método enzimático, si bien los datos se inician en el año 2018, cuando se comienza a formar grupos de equipos por marca y modelo, el grupo de equipos 1 presenta el menor %CV promedio con un 2.6%, mientras el grupo de equipos 2 presentará el mayor %CV promedio, un 9.6%. En la tabla N°3, sobre método inmunoensayo, si bien existen dos grupos con datos desde 2012 a 2021, ambos grupos evidencian %CV promedio muy similares, 3.9% y 4.5% respectivamente. Por último en la tabla N°3, método HPLC, es el método que presenta los menores promedios de %CV; al respecto, el grupo de equipos 4 presenta el menor promedio de %CV, un 2,2% y el grupo de equipos 3 el mayor promedio de %CV, un 4.3%.

En el gráfico N°3, se puede observar una disminución paulatina de los %CV en las evaluaciones del año 2021 (HbA1c31 y HbA1c32) en que los %CV de la mayoría de los grupos no superaron el 5,0 % de variación, a saber, método enzimático grupo de equipos 3; método inmunoensayo, ambos grupos de equipos y método HPLC, los 4 grupos de equipos que se indican.

El método de afinidad por boronato formó por primera vez grupo de equipos por Marca/Modelo en el año 2021 y dicho grupo logró un %CV de 2.6%.

Si estos resultados se comparan con el límite de aceptación del CAP que es de $\pm 6\%$ hasta el año 2021, es posible indicar que existe una mejora global en el desempeño de la mayoría de los grupos de equipos analizados. Cabe señalar que en general la variabilidad para todos los participantes (total de respuestas) en el programa del CAP tiene un %CV menor o igual al 3,0% en los 5 niveles de HbA1c de los materiales de control evaluados.

CONCLUSIONES:

Dada la variabilidad de los resultados observada en los %CV en estos últimos 10 años en el Programa de Evaluación Externa de la Calidad de ISP; por el momento no es posible recomendar el nivel de HbA1c como criterio de diagnóstico exclusivo en el país para todos los equipos y metodologías existentes. Sin perjuicio de lo anterior, las metodologías HPLC e inmunoensayo, han logrado valores de CV menores a 5%, por lo que actualmente si se aplican estas metodologías, es posible considerar el uso de HbA1c como criterio en el diagnóstico de diabetes. Sin embargo, en la medida que se introduzcan nuevas tecnologías que cumplan al menos los siguientes aspectos técnicos, que el método que está utilizando está certificado por la NGSP y con trazabilidad al método de referencia del DCCT, además de disponer de un procedimiento de Control de Calidad Interno (CCI) donde técnicamente el %CV intralaboratorio no debe superar el 3 % en sus distintos niveles de medición, participar en un Control de Calidad Externo (CCE), donde se espera que el %CV

interlaboratorio no supere el 4,5%, pueden ser considerados para su uso como criterio en el diagnóstico de diabetes.

RECOMENDACIONES

- 1) Los laboratorios clínicos deben usar solo métodos certificados por el NGSP para cuantificar la HbA1c, con trazabilidad al método de referencia del DCCT.
- 2) La información referente a métodos certificados a nivel internacional se puede obtener de: <http://www.ngsp.org/certified.asp>
- 3) 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. Se recomienda para el seguimiento de la variabilidad de sus mediciones calcular el %CV mensual en los distintos niveles de medición, el %CV intralaboratorio no debe superar el 3 %.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Con la implementación de estas recomendaciones, se espera lograr un Coeficiente de Variación interlaboratorio cercano al 4,5% calculado sobre los resultados obtenidos de los participantes en el Subprograma de HbA1c del Instituto Salud Pública de Chile.
- 8) Dada la variabilidad de métodos utilizados en el país se recomienda especificar la metodología usada en la medición de HbA1c en el informe de resultados emitido por el laboratorio.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

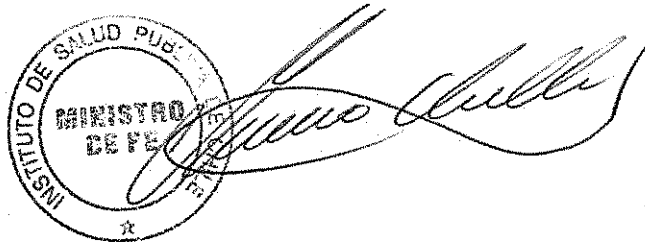
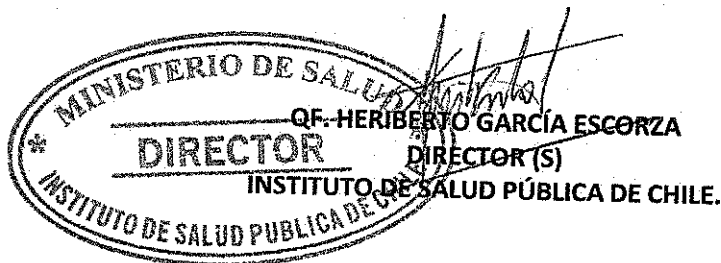
1. Hans Reinauer, Philip D. Home. Ariyur S. Kanagasabapathy, Claus-Chr.Heuck. Diagnóstico y monitorización de la Diabetes Mellitus desde el Laboratorio. Organización Mundial de la Salud; 11-50.
2. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology. Statement on the Use of Hemoglobin A1c for the Diagnosis of Diabetes. Endocrine Practice. 2010;16 (2): 155-156.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2014; 37.
4. 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.
5. 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
6. Weykamp, C., et. The IFCC Reference Measurement System for HbA1c: A 6-Year Progress Report. Clinical Chemistry. 2008; 54(2):240-248.
7. Ministerio de Salud de Chile. Guías Clínicas. Guía de práctica clínica, Tratamiento farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 2. MINSAL, 2016-2017: 1-47.
8. Ministerio de Salud de Chile. Guías Clínicas: Diabetes Mellitus tipo 1. Series Guías Clínicas MINSAL, 2013: 1-67.
9. Diabetes Care Volume 42, Supplement 1, January 2019: S13-S28.
10. Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio / International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (citado 09/10/2020). Disponible en <http://www.ifcchba1c.net/>
11. Programa Nacional de Estandarización de Hemoglobina Glicada / National Glycohemoglobin Standardization Program (citado 09/10/2020). Disponible en <http://www.ngsp.org/index.asp>
12. Diabetes Care Volume 43, Supplement 1, January 2020: S1-S2.

13. Hearts-D. Diagnosis and management of type 2 Diabetes. World Health Organization, International Diabetes Federation, April 2020.
14. Rev. ALAD. 2019;9:5-30 Consenso Chileno en Economía de la Salud, Políticas Públicas y Acceso en Diabetes. Alianza por un Chile sin Diabetes, Visión 2020.
15. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. Edición 2019: 11-15
16. Verna, J.A., Ventimiglia, F. D., Bruno, J.J., D'Agostino, L.E. Desempeño analítico de un método cromatográfico para la cuantificación de hemoglobina glicosilada. Acta Bioquim. Clin Latinoam 2015; 49(3):295-9.
17. Dilek, I, Kenan, G, Rukiye, N, Esin, A. Assesment of Analytical Performance of HbA1C Test by Six Sigma Methodology. J Basic Clin Health Sci 2020; 4:104-107".

2.- **DÉJASE SIN EFECTO**, la Resolución Exenta N°119, dictada por este Instituto de Salud Pública de Chile, el 26 de enero de 2021.

3.- **AUTORIZASE** al Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia, a efectuar la publicación del documento que actualiza las "Recomendaciones sobre el uso de hemoglobina glicada A1c (HbA1c) en el diagnóstico de diabetes mellitus", en los formatos que estime pertinentes, siempre y cuando, su contenido se encuentre en concordancia con el texto indicado en el presente acto administrativo.

ANÓTESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE EN EXTRACTO EN EL DIARIO OFICIAL Y EL TEXTO COMPLETO EN LA PÁGINA WEB INSTITUCIONAL www.ispch.cl



17/05/2022
ID N° 824990
Resol. A1/N° 391

Distribución:

- Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia.
- Subdepartamento Coordinación Externa
- Sección Coordinación de Redes
- Unidad de Comunicaciones e Imagen Institucional.
- Asesoría Jurídica. ✓
- Oficina de Partes.

Avda. Marathon N° 1000, Ñuñoa - Casilla 48 - Fono 5755100 - Fax 56-2-5755