

Desempeño de un grupo de laboratorios mexicanos en la determinación de HbA1c

Rojano-Rodríguez E,* Acosta-González RI,** Bocanegra-Alonso A,***
Rivera-Sánchez G**** Sierra-Amor RI,*****

RESUMEN

Este trabajo evalúa el desempeño de los laboratorios mexicanos en el análisis de la hemoglobina glicada (HbA1c), es el primero en el país para avanzar en el establecimiento de un programa de evaluación permanente. Participaron 46 laboratorios nacionales, clasificándolos por grupos de acuerdo a la metodología y equipo utilizado. A dichos laboratorios se les enviaron dos *pooles* de sangre fresca preparados a partir de donaciones de seis individuos masculinos sin datos de diabetes, muestra "A", y seis diabéticos, muestra "B"; las muestras fueron analizadas por triplicado. Se preparó una alícuota de cada una de acuerdo al método de referencia internacional de la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC), obteniéndose un valor asignado a la muestra otorgado por el Laboratorio de Referencia Europeo para Glicohemoglobina (ERL). Para evaluar diferencias en la media de HbA1c entre métodos y equipos se utilizó la prueba estadística de ANOVA y análisis *Post hoc*. Los resultados muestran una situación heterogénea, obteniéndose una media de $5.78 + 1.85\%$ y un coeficiente de variación (CV) de 32.7% para la muestra "A", y de $9.10 + 2.39\%$ y un CV de 26.4% para la muestra "B". Por otro lado, se encontraron en laboratorios específicos resultados óptimos con un CV < 2.5%. Los valores de referencia asignados fueron de 5.52% y 9.23% en unidades DCCT para la muestra A y B, respectivamente. Se encontraron diferencias en la media para HbA1c entre equipos y métodos. Esta investigación demuestra la necesidad de continuar monitoreando el desempeño de los laboratorios de México con el fin de mejorar la calidad en el servicio otorgado a los pacientes.

ABSTRACT

In this study, we assessed the competency of Mexican laboratories for glycosylated hemoglobin (HbA1c) measurement, becoming the first study done in the country in order to establish a permanent quality assurance scheme program for HbA1c. Forty-six laboratories participated in the study, which were classified by group according to methodology and equipment used. All laboratories received two pooled samples from fresh blood obtained from six non-diabetic male donors, for sample "A", and six diabetic males, for sample "B". An aliquot from each sample was prepared according to the reference method of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). The assigned value was obtained from the European Reference Laboratory (ERL) for Glicohemoglobin. All samples were analyzed in triplicate; to estimate the differences from the mean for HbA1c between methods and equipments, ANOVA test was used. Laboratory results showed a very heterogeneous situation. For sample A, we found a mean value of $5.78 + 1.89\%$ and a coefficient of variation (CV) of 32.7%. For sample B, the mean was $9.10 + 2.4\%$, and CV of 26.4%. On the other hand, in some specific laboratories optimal results were found with a CV < 2.5%. Reference values of 5.52% and 9.23% were assigned for sample A and B, respectively. We found differences for the mean value of HbA1c between methods and equipments. This study demonstrated the need to continue evaluating the competence of the clinical laboratories in Mexico with the aim to improve the quality of the services provided to the patient.

* Laboratorios Biomédicos de Pánuco.

** Universidad Autónoma de Tamaulipas, Unidad Académica Multidisciplinaria Reynosa-Aztlán, Departamento de Análisis Clínicos.

*** Universidad Autónoma de Tamaulipas, Unidad Académica Multidisciplinaria Reynosa-Aztlán, Departamento de Investigación Médica.

**** Asociación Mexicana de Bioquímica Clínica.

***** Universidad Autónoma de Tamaulipas, Unidad Académica Multidisciplinaria Reynosa-Aztlán, Departamento de Farmacia y Química Medicinal.

Correspondencia:

M.A.C. Eduardo Rojano Rodríguez. Laboratorios Biomédicos de Pánuco, Privada Abasolo SN Col. Caballero, 93990, Pánuco, Veracruz, México. E-mail: edrojanoprodigy.net.mx

Recibido: 21-06-2007

Aceptado: 03-09-2007

Palabras clave: HbA1c, evaluación externa, control de calidad.

Key words: HbA1c, EQAS, quality control.

INTRODUCCIÓN

El contacto estrecho de la hemoglobina con glucosa y otros sacáridos dentro de los eritrocitos provoca la formación de aductos estables de la hemoglobina por modificaciones post-transduccionales características y estables, a los que se denomina comúnmente hemoglobina glicada (HbG).¹ Su medición da una retrospectiva de los niveles de glucosa y es considerado el mejor indicador de control en los pacientes diabéticos del tipo 1 y 2.^{2,3}

La determinación de la hemoglobina glicada o HbA1c es también el mejor indicador de progresión a complicaciones micro y macrovasculares, independientemente de que el paciente desarrolle diabetes o no, y su reducción ha sido asociada a una disminución de las complicaciones de la enfermedad.^{4,6}

El principal argumento en contra de la utilidad de la prueba es la falta de estandarización. Sin embargo, desde 1994 la *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC) estableció un grupo de trabajo en HbA1c para lograr la estandarización de la prueba, preparando y evaluando un material de referencia y el desarrollo de un método de referencia internacional.⁷⁻⁹ Este grupo ha incorporado a laboratorios de distintos países formando una red de laboratorios de referencia que mantienen el método de referencia internacional y asignan el valor meta para las muestras usadas en los programas nacionales de evaluación externa o de ensayo de aptitud. De igual manera, en los Estados Unidos desde 1997 se han evaluado métodos en el *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) con grandes avances en el mejoramiento del desempeño observado, reduciendo el coeficiente de variación e incrementando el nivel de confianza.¹⁰

México se ha mantenido al margen, sin reportes de la situación actual del desempeño de nuestros laboratorios en HbA1c, pero es ampliamente conocida la necesidad de contar con programas de ensayos de aptitud, ya que evalúan el desempeño y permiten conocer la exactitud de las mediciones que realizan los laboratorios, auxiliándoles en la mejora continua y la preservación de la confiabilidad en los resultados proporcionados; especialmente cuando las determinaciones de HbA1c son parte central del control glicémico y su reducción ha sido asociada con la disminu-

ción de las complicaciones producidas por la diabetes, recomendando la Asociación Americana de Diabetes (ADA) una meta, de manera general, $\leq 7\%$ de HbA1c para los pacientes con diabetes.¹¹

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó este estudio observacional multicéntrico preparando dos muestras de sangre fresca, una con nivel normal y otra con nivel alto de HbA1c, a manera de *pools*¹² de seis donadores no diabéticos y seis donadores diabéticos, respectivamente. Una alícuota de cada muestra fue usada para obtener un hemolizado congelado, preparado de acuerdo a las recomendaciones del laboratorio de referencia y siguiendo los procedimientos señalados por el método de referencia internacional.¹³ Se identificaron y asignaron como muestra A para el *pool* de los pacientes no diabéticos y muestra B para el de los pacientes diabéticos. Las muestras preparadas se enviaron a los laboratorios participantes distribuidos en diferentes puntos de la República Mexicana, la mayoría de ellos pertenecientes al programa de evaluación externa de la calidad (PEEC) de la Asociación Mexicana de Bioquímica Clínica (AMBC). Cada laboratorio reportó los resultados por triplicado, calculándose la media para cada reporte, este valor fue utilizado como resultado final para cada laboratorio con la intención de eliminar la variación intra-ensayo. Todos los laboratorios enviaron información sobre el método y equipo utilizado y si participaban en algún otro programa de evaluación externa o comparación interlaboratorios.

Los donadores fueron todos del sexo masculino, tipo sanguíneo "O" factor Rh positivo, sin uremia,¹⁴ sin antecedentes de hemoglobinopatías,¹⁵ sin datos de anemia o defectos eritrocitarios, sin consumo habitual de ácido acetilsalicílico,¹⁶ opiáceos,¹⁷ alcohol,¹⁸ ni diuréticos.¹⁹ Los donadores no diabéticos fueron clínicamente sanos, sin antecedentes familiares ni datos clínicos de diabetes, y los diabéticos con datos clínicos de diabetes, pero sin manifestación aparente de complicaciones agudas.

Los donadores fueron aceptados después de la etapa de examen, en el cual se les determinó: glucosa basal en ayuno, anticuerpos contra virus de inmunodeficiencia humana (anti-VIH) 1 y 2, antígeno del virus de la hepatitis B (HBsAg) y virus de la hepatitis C

(VHC), HbA1c, urea, creatinina, examen general de orina, citometría hemática completa, tipificación sanguínea y perfil de lípidos. Un *pool* de sangre fresca de cada grupo se envió a los laboratorios distribuidos en diferentes partes del país. Las muestras, denominadas “A” y “B”, fueron dispensadas en alícuotas de 1 mL cada una en tubos eppendorf de 1.5 mL de capacidad, etiquetadas adecuadamente e identificadas; como recipiente primario se utilizaron recipientes herméticos rotulados y debidamente sellados con el símbolo de “Material Biológico Perecedero”; como recipiente secundario, se utilizaron bolsas de plástico selladas conteniendo suficiente material absorbente. Las muestras se colocaron dentro de un sobre con protección de aire sellado conteniendo material refrigerante. El envío se realizó dentro de las ocho horas siguientes a la preparación de los *pool*es. A los laboratorios participantes se les solicitó que al recibir las muestras verificaran si estaban en buenas condiciones, y siguieran las instrucciones de almacenamiento en refrigeración (2- 8°C) hasta su análisis. También, recibieron indicaciones de que todas las determinaciones deberían realizarse dentro de los cinco días siguientes a partir de la fecha de preparación de las muestras.

El valor meta asignado fue proporcionado por *European Reference Laboratory for Glycohemoglobin* (ERL), en Winterswijk, Holanda; fue utilizado el método secundario de referencia (SRM).²⁰

Las determinaciones de glucosa basal en ayuno, urea, creatinina y perfil de lípidos se determinaron por química seca, en un equipo Vitros DT60 II (Johnson–Johnson, EU), incluyendo por duplicado controles internos de valor normal y patológico Vitros DT I y II (Johnson–Johnson, EU). Y como control externo, se participó en el programa de evaluación externa de la calidad de la AMBC, PEA-CLI-01 para química clínica.

La citometría hemática se procesó en un autoanализador Hematológico Coulter AcT- Diff (Beckman Coulter; EU) y por microscopía, las lecturas se realizaron en un microscopio Olympus modelo CHK (Olympus Optical, Taiwan). Se utilizaron por duplicado controles internos de valor normal y patológico Coulter 4C-ES Cell Control (Beckman-Coulter, EU); como control externo se participó en el programa de evaluación externa de la calidad de la AMBC para hematología.

El examen general de orina se realizó utilizando tiras reactivas Multistix SG-10 (Bayer, EU) y leídas en un equipo Clinitek 50 (Bayer, EU). Se utilizaron controles internos de valor normal y patológico Chek-

Stix Combo Pak (Bayer, EU); como control externo se participó en el programa de evaluación externa de la calidad de la AMBC para uroanálisis.

El tamiz para las pruebas infectocontagiosas fue realizado por el método de Inmunoensayo para HIV 1 y 2, para HbsAg y HCV con equipo Vitros EciQ (Johnson–Johnson, EU). El tipo sanguíneo y factor Rh se determinaron utilizando antisueros para tipo sanguíneo anti-A, anti-B, anti-AB y anti D (Bio-Rad, EU). Las determinaciones de HbA1c en ambos grupos se efectuaron por cromatografía de líquidos con un equipo Dia-Stat (Bio-Rad, EU).

Análisis estadístico

Se utilizó el programa estadístico Statistica 6.0, Stat Soft Inc. (Tulsa, OK, EU) para el análisis de los datos. Los resultados de la HbA1c de cada laboratorio se agruparon por métodos y equipos, reportándose en función de la media \pm desviación estándar e intervalos de confianza, y se calcularon las medidas descriptivas para variables continuas, también se clasificaron los laboratorios de acuerdo al uso o no de métodos con certificado del NGSP, se calculó el coeficiente de variación en cada grupo. Se utilizó la prueba ANOVA y la prueba *post hoc* de Tukey HSD, para demostrar diferencias en la media de las determinaciones entre métodos y entre equipos para ambos *pool*es.

RESULTADOS

En los donadores aparentemente sanos y analizados para la muestra “A” se obtuvo una edad promedio de 40 años y los resultados de las pruebas realizadas se encontraron dentro de valores normales, con una HbA1c media de 5.52% y negativos para enfermedades infectocontagiosas: VIH 1 y 2, HbsAg y VHC. En los donadores para la muestra “B”, se obtuvieron valores medios en edad de 47 años, glicemia 134 mg/dL (7.43 mmol/L), coeficiente de variación intraensayo (CV) 3%; nitrógeno ureico (BUN) 13.45 mg/dL (4.80 mmol/L), CV 3.3%; creatinina sérica 0.6 mg/dL (53.0 μ mol/L), CV 2.7%; hemoglobina total de 15.8 g/dL (2.44 mmol/L), CV 2.3%; HbA1c 9.23%.

Los laboratorios clínicos participantes fueron 46 (*Cuadro I*) de los cuales el mayor grupo fue del Distrito Federal (n = 12), seguido de Guanajuato y Veracruz con cinco laboratorios cada uno, Tamaulipas y Puebla con cuatro cada uno. El 74% fueron privados (n = 34) y el 26% (n = 12) de hospitales públicos.

Los laboratorios participantes utilizaron principalmente métodos basados en inmunoanálisis (n = 18),

Cuadro I. Distribución de los laboratorios participantes por estado.

Estado	No. de participantes	Estado	No. de participantes
Aguascalientes	1	Nuevo León	1
Baja California	1	Oaxaca	1
Chihuahua	1	Puebla	4
Coahuila	1	Querétaro	1
Colima	1	San Luis Potosí	1
Distrito Federal	12	Sonora	1
Guanajuato	5	Tabasco	2
Jalisco	1	Tamaulipas	4
Michoacán	1	Veracruz	5
Morelos	2		

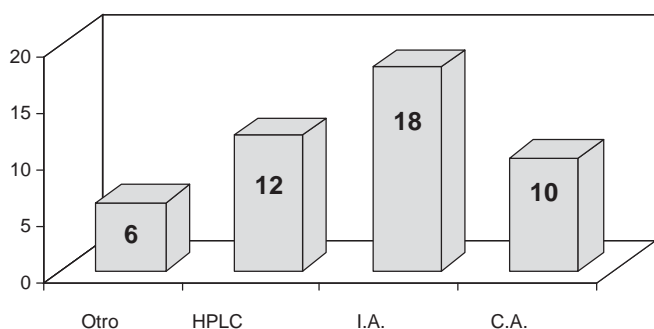


Figura 1. Distribución de laboratorios participantes por metodología. HPLC = Cromatografía de líquidos de alto desempeño, I. A. = Inmunoanálisis, C. A. = Cromatografía de afinidad.

cromatografía de líquidos de alto desempeño (HPLC) (n = 12), y cromatografía de afinidad (n = 10); algunos otros incluyeron una separación previa utilizando una resina de intercambio catiónico y, posteriormente lectura colorimétrica en un espectrofotómetro o fotómetro. Estos últimos fueron clasificados como “otros” para efecto del análisis de los resultados (*Figura 1*).

Los equipos empleados en las determinaciones realizadas en este trabajo fueron más de 17 tipos diferentes (*Cuadro II*), siendo el equipo DCA 2000® (Bayer, EU) el más utilizado, seguido de equipos de cromatografía de líquidos como el Variant II® y Diastat® de Bio Rad (Hercules, California, EU). Dichos equipos son fabricados y distribuidos por diferentes marcas comerciales, cuya distribución se describe en el *cuadro III*, siendo el mayor número de ellos de la empresa Bio-Rad (EU) (n = 14) en sus diferentes modelos, seguido de Bayer (n = 9), principalmente del modelo DCA-2000®.

De los laboratorios participantes, el 15% (n = 7) participó en el programa de evaluación externa para

Cuadro II. Equipos que utilizaron los laboratorios participantes.

Equipo	No. de laboratorios
A1cNow	1
Architect C8000	2
BTR	1
D-10	2
DCA2000	7
Diastat	5
Dimension Xpand	2
Express Plus	1
Hitachi 917	2
Ilab 600	1
Micromat II	2
Nycocard Reader	4
Ra Xt	1
Selectra Merck	1
Synchron	1
Tina-Quant	1
Variant II	5
Otro	7

HbA1c del *College of American Pathologists* (CAP) (n = 5), y en el programa de evaluación externa de la calidad de la Sociedad Española de Química Clínica y Patología Molecular (SEQC) (n = 1). Otro también participó en programas de comparación interlaboratorios (Unity®, Bio Rad) (n = 1). El resto no participó ni realizó ningún tipo de ejercicio de evaluación o comparación interlaboratorios.

El *cuadro IV* contiene los valores asignados a las muestras por el laboratorio de referencia, fueron obtenidos en triplicado utilizando un equipo Menarini HA8160®, calibrado con el método IFCC y NGSP; reportándose en porcentaje (%) de HbA1c en unidades de *The diabetes control and complications trial research group* (DCCT) y del método de referencia internacional de la IFCC.²⁰ Además, las muestras se co-

Cuadro III. Marcas de los equipos que utilizaron los laboratorios participantes.

Marca	No. de laboratorios
Bio Rad	14
Bayer	9
StanBio	5
Beckman Coulter	1
Abbot	2
Roche/Hitachi	3
IL Diagnostics	1
Dade-Behring	2
Axis-Shield	4
Metrika	1
Randox	1
Otro	3

Cuadro IV. Valores en porcentaje de HbA1c asignados a las muestras A y B por el Laboratorio Europeo de Referencia.

Muestra	A	B
Valor DCCT	5.52%	9.23%
Valor IFCC	3.68%	7.74%

rieron en electroforesis capilar, encontrándose ambas en buenas condiciones y sin señales de envejecimiento durante el traslado al ERL.

La media de HbA1c calculada con los resultados finales proporcionados por los participantes, fue de $5.78 \pm 1.89\%$ para la muestra "A". Se presentaron 3 resultados muy próximos a la meta de 5.5%, la moda fue 5.2% y la mediana 5.3%. El valor máximo fue 16%, el valor mínimo 4.1%, la varianza 3.44, y el CV de 32.7%.

Para la muestra "B", la media fue de 9.10%; se presentó un resultado exacto al valor asignado de 9.2%, la moda fue 9.10%, la mediana 8.9%, el valor máximo 20.7%, el valor mínimo 5.7%, la varianza 5.76%, la desviación estándar (DS) calculada 2.40% y el CV 26.4%, para el total de resultados.

Los laboratorios participantes usaban métodos con certificado del NGSP en un 76%, de éstos el 100% reportó resultados dentro de ± 2 DS para la muestra "A" y 97% para la "B". De aquellos que no usaban métodos con certificado NGSP, el 75% para la muestra "A" y 92% para "B" cumplieron con este criterio. El coeficiente de variación de los métodos certificados tuvo un rango de 2.5% a 5.83% para el nivel normal, y entre 1.2% a 7.0% para el nivel alto; más de 85% en el nivel normal y 66% en el nivel alto tuvieron un CV < 5.5%. La media obtenida para estos clasificados por

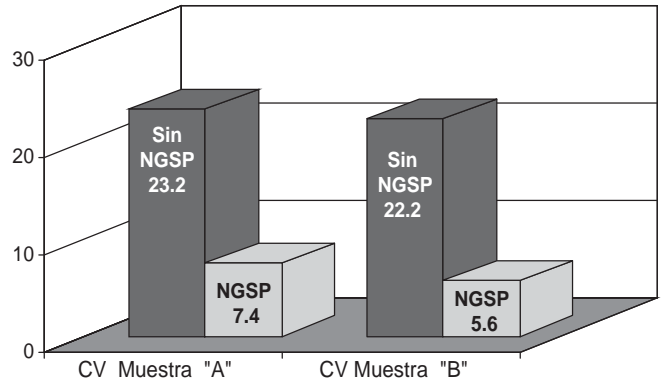


Figura 2. Coeficientes de variación (%) de los laboratorios participantes distribuidos de acuerdo al uso o no de métodos con certificado del *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP).

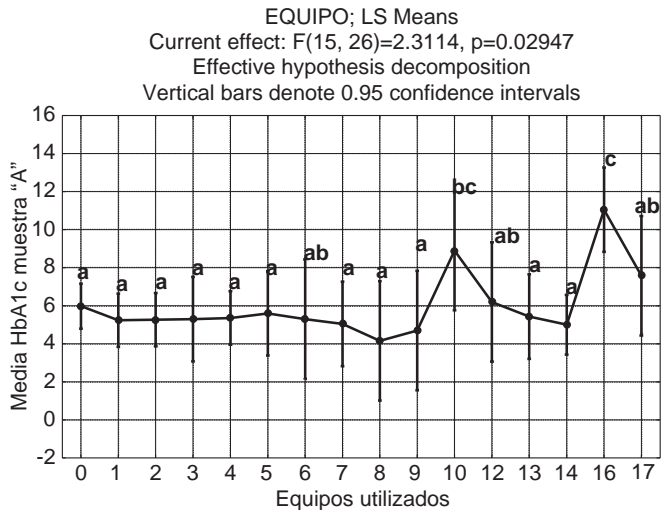


Figura 3. Media de los resultados de HbA1c (muestra "A"), clasificados por equipo. Se describen intervalos de confianza del 95% para cada grupo de resultados de acuerdo a equipo empleado. a = grupos homogéneos; ab = similares a grupos a y entre sí; bc = similar a ab y ac; c = similar a bc y heterogéneo para el resto de los equipos. 0 = Otro, 1 = Dia-Stat (Bio-Rad), 2 = DCA2000 (Bayer), 3 = Micromat (Bio-Rad), 4 = Variant II (Bio-Rad), 5 = D-10 (Bio-Rad), 6 = Synchron (Beckman-Coulter), 7 = Architect C8000 (Abbott), 8 = Ra Xt (Bayer), 9 = Tina-Quant (Roche-Hitachi), 10 = BTR (Wiener), 12 = iLab 600 (IL Diagnostics), 13 = Dimension Xpand (Dade-Behring), 14 = Nycocard Reader (Axis-Shield), 16 = Hitachi 917 (Roche-Hitachi), 17 = Selectra Merck (Randox).

método estuvo dentro de $\pm 0.85\%$ del valor asignado por el ERL en ambos niveles, 85% para la muestra "A" estuvo dentro $\pm 0.25\%$ y 70% para "B" dentro de $\pm 0.53\%$. El CV calculado para los laboratorios que

usaron métodos sin certificado fue más alto que el obtenido por aquellos que usaron métodos con certificado NGSP, excediendo el triple en ambos niveles (Figura 2).

Se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa entre equipos utilizados para el análisis de la muestra "A" ($p = 0.03$) (Figura 3). Algunos laboratorios que utilizan equipos basados en inmunoanálisis reportan una media de la HbA1c más alta y con diferencias estadísticamente significativas. No hay diferencias estadísticamente significativas en la media de la HbA1c reportada para la misma muestra "A", entre los diferentes métodos empleados (Figura 4).

Por otra parte, se encuentran diferencias entre métodos en la media de HbA1c para la muestra "B" ($p = 0.03$) (Figura 5), demostrando con la prueba *post hoc* diferencias estadísticamente significativas en la media de las determinaciones reportadas por los laboratorios que utilizan método de inmunoanálisis. Entre las medias de la HbA1c reportadas para la muestra "B" y clasificadas por equipos, los valores se encuentran en el límite de la significancia estadística, sin embargo, al utilizar la prueba *post hoc*, se demuestra que algunos laboratorios reportan valores de HbA1c más altos y con diferencias estadísticamente significativas al resto de los laboratorios clasificados por equipos (Figura 6).

DISCUSIÓN

Coincidentemente con lo reportado en América Latina por Raymondo y cols. en Uruguay,²¹ y un reporte posterior en Argentina,²² se encontró que los métodos más utilizados en México fueron los basados en inmunoanálisis y el equipo DCA 2000 (Bayer, EU), el más empleado por los laboratorios participantes, contrariamente a lo observado en Europa,^{23,24} donde son más comúnmente usados los equipos de HPLC.

Los CV fueron similares a los obtenidos en países donde los programas son de reciente instalación,^{21,22} pero elevados en comparación con los que presentan los países con programas de evaluación externa de la calidad establecidos desde la década de los noventa.^{23,24} Contrastando el tiempo de operación de estos programas de evaluación externa para HbA1c, el número de participantes y tipo de métodos empleados, se puede observar que los CV son menores en los programas con mayor antigüedad, mayor número de participantes y con un más alto porcentaje de equipos dedicados a la prueba.²¹⁻²⁴ Esto pone de manifiesto la utilidad de estos programas en la armonización de resultados y la disminución de la imprecisión, así como la necesidad de iniciar a la brevedad un esquema a nivel nacional en HbA1c.

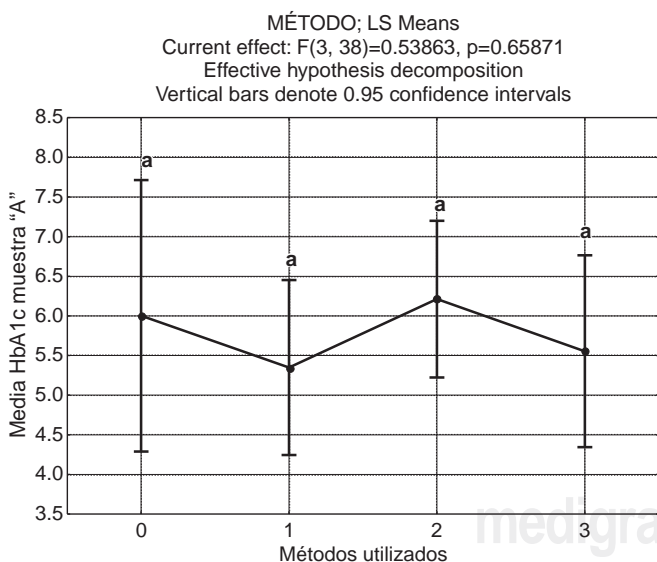


Figura 4. Media de los resultados de HbA1c (muestra "A"), clasificados por método. Se describen intervalos de confianza del 95% para cada grupo de resultados de acuerdo a equipo empleado. a = grupos de métodos homogéneos, 0 = Otro por elección, 1 = cromatografía, 2 = inmunoanálisis, 3 = cromatografía de afinidad.

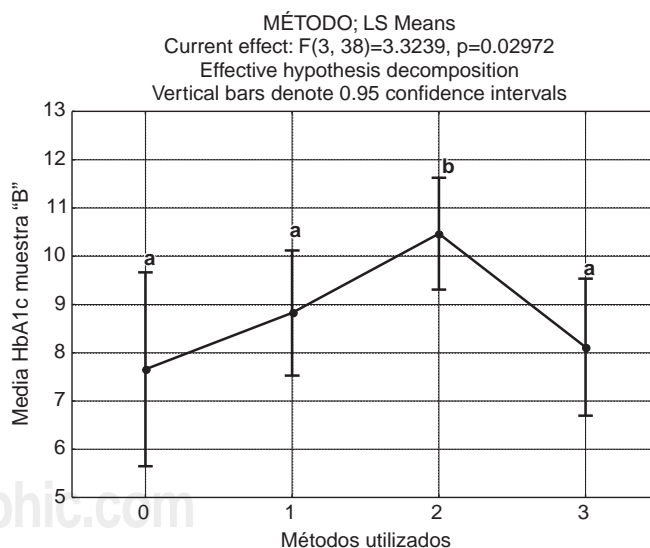


Figura 5. Media de los resultados de HbA1c (muestra "B"), clasificados por método. Se describen intervalos de confianza del 95% para cada grupo de resultados de acuerdo a equipo empleado. a = grupos de métodos similares; b = método heterogéneo. 0 = otro por elección, 1 = cromatografía de alta resolución, 2 = inmunoanálisis, 3 = cromatografía de afinidad.

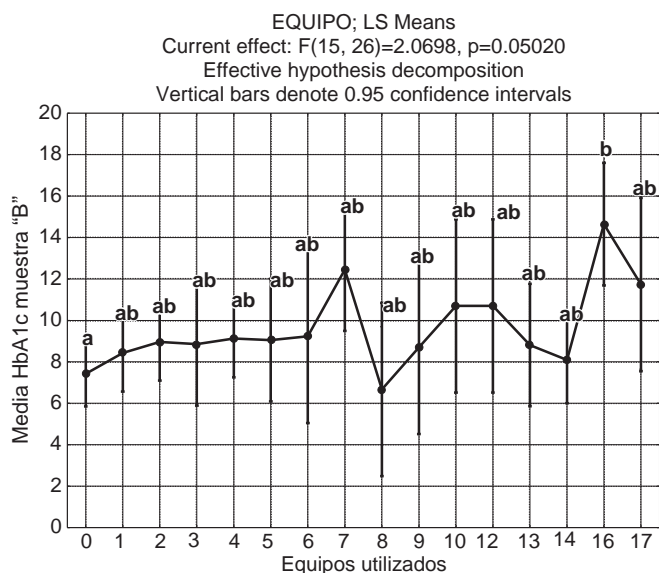


Figura 6. Media de los resultados de HbA1c clasificados por equipo correspondientes a la muestra "B". Se describen intervalos de confianza del 95% para cada grupo de resultados de acuerdo a equipo empleado. a, ab = grupos de equipos similares entre sí; b = equipo heterogéneo. 0 = otro, 1 = Diastast (Bio-Rad), 2 = DCA2000 (Bayer), 3 = Micromat (Bio-Rad), 4 = Variant II (Bio-Rad), 5 = D-10 (Bio-Rad), 6 = Synchron (Beckman-Coulter), 7 = Architect C8000 (Abbott), 8 = Ra Xt (Bayer), 9 = Tina-Quant (Roche-Hitachi), 10 = BTR (Wiener), 12 = ILab 600 (IL Diagnostics), 13 = Dimension Xpand (Dade-Behring), 14 = Nycocard Reader (Axis-Shield), 16 = Hitachi 917 (Roche-Hitachi), 17 = Selectra Merck (Randox).

Algunos laboratorios que utilizaron equipos basados en inmunoanálisis para determinar HbA1c mostraron resultados aceptables, otros no, se requiere de más estudios para confirmar estos desempeños y poder determinar los factores que afectan sus determinaciones. Para esto, sin duda, también sería útil el establecimiento de un programa permanente de ensayos de aptitud para HbA1c, en el que participen un mayor número de laboratorios, permitiendo tener una muestra más representativa de cada equipo y método, incrementando la significancia estadística de los resultados y las respectivas evaluaciones.

Es todavía alto el uso de métodos de baja reproducibilidad y alta imprecisión, esto se refleja en los elevados coeficientes de variación encontrados en los resultados acumulados. De manera específica en algunas metodologías, como aquellas utilizadas por los laboratorios con métodos que no cuentan con certificado del *National Glycohemoglobin*

Standardization Program (NGSP), y que por lo tanto, no han demostrado ser trazables con el *diabetes control and complications trial research group* (DCCT). En las determinaciones de HbA1c, su reproducibilidad y precisión son preponderantes dado que el objetivo primario del control glicémico es evitar las complicaciones de la diabetes. Se ha demostrado que una disminución de 1% en HbA1c está asociado con una alta disminución en el riesgo de desarrollo de complicaciones microvasculares.^{4,5}

Es sumamente necesario que los laboratorios tomen acciones preventivas y correctivas para mejorar su desempeño analítico, en la medida de sus posibilidades y a la brevedad posible migrar a metodologías certificadas.²⁵ También el laboratorio debe llevar a cabo un programa de control de calidad interno utilizando el material disponible por el fabricante o de tercera opinión, así como participar en un programa de evaluación externa de la calidad,²⁶ e incluso participar en alguno de los programas de certificación para HbA1c para los laboratorios (NGSP o ERL).

La Norma Oficial Mexicana para los laboratorios clínicos (NOM-166-SSA-1997) requisitos 9.0 (9.1, 9.2): aseguramiento de la calidad²⁷ hace mención a la obligatoriedad que tienen los laboratorios clínicos en realizar control de calidad interno y en participar en programas de evaluación externa de la calidad o comparaciones interlaboratorios. Recientemente, el 15 de diciembre del 2006, el Programa de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC) de la Asociación Mexicana de Bioquímica Clínica, A.C. (AMBC) recibió el reconocimiento PEA-CLI-01 otorgado por la Entidad Mexicana de Acreditación (EMA) como proveedor de ensayos de la base de la ILAC G13 para el área de química clínica, convirtiéndose así en el primer proveedor en México que recibe este certificado y lo pone a la vanguardia en este campo en el país y en la región de América Latina.²⁸

Es pertinente hacer mención sobre los diferentes nombres con los cuales se conoce a este analito: hemoglobina glicosilada, hemoglobina glucosilada, hemoglobina glucada o glicada, glico-hemoglobina, fracción rápida de Hb, HbA1c, A1c y A1C, entre otros. Desde el punto de vista químico, el término glicosilada se restringe a reacciones enzimáticas entre glucosa y proteína; por otro lado, glicada se refiere a una reacción no enzimática entre glucosa y una proteína.²⁹ En este caso, la formación es por contacto directo y en varios pasos específicos, esto

es lo que permite parte de la utilidad clínica de la prueba, evaluando la concentración durante meses previos a la determinación.² El grupo de trabajo en HbA1c de la IFCC hace la siguiente definición: “Hemoglobina que es irreversiblemente glicada en una o ambas valinas N-terminales de las cadenas beta” (IFCC).⁷

El Comité en Nomenclatura, Propiedades y Unidades [Committee on Nomenclature, Properties and Units (C-NPU)] emitió recientemente la siguiente recomendación (“Recommendation for term and measurement unit for ‘HbA1c’”): el término actual es *Haemoglobin (Fe; Blood)-Haemoglobin A1c (Fe), substance fraction*, refiriéndose también a términos usados en rutina como: ‘HbA1c’, ‘A1c test’ o sólo ‘GHb’ para *glycated haemoglobin*;³⁰ y propone un nuevo término de acuerdo al método de referencia internacional aprobado e implementado en el nuevo esquema aceptado por las agrupaciones más grandes para el estudio de la diabetes, que incluye también cambio en la forma de reportar los resultados, unidades y nombre.³¹

Es imperante la colaboración oportuna entre instituciones de educación superior, asociaciones de profesionales y fabricantes de equipos y reactivos, para la implementación de un esquema nacional que permita la evaluación continua de las pruebas de HbA1c, por lo que se ha fomentado el establecimiento de vínculos de colaboración entre la Universidad Autónoma de Tamaulipas (UAT) y la AMBC, miembro pleno de la IFCC, a través de la cual se participa en el grupo de trabajo en HbA1c de la división científica como miembro asociado.

La realización de este trabajo ha servido para la generación de un primer reporte completo sobre el nivel de desempeño de laboratorios en México en la cuantificación de HbA1c, que ha puesto de manifiesto grandes variaciones analíticas, una gran dispersión de resultados, desempeños no aceptables e interpretaciones erróneas. Los resultados obtenidos por equipo y método se han comparado con los desempeños reportados en otros países, resaltándose la necesidad de tomar acciones de mejora para la armonización de los resultados en HbA1c. Por lo cual, a raíz de este estudio, se contará con este analito dentro del perfil de pruebas que ofrece el PEEC-AMBC-DigitalPT (www.ambc.org.mx) como proveedor de ensayos de aptitud, colaborando a proporcionar certidumbre de la medición a todos los participantes, sin duda alguna a los pacientes con diabetes, pero también a la población en general y específicamente a aquella con un alto riesgo de desarrollar la enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

A Cas W. Weykamp, PhD y Carla Siebelder BSc del *European Reference Laboratory for Glycohemoglobin (ERL)*, Winterswijk, Holanda.

REFERENCIAS

1. Bunn HF, Haney DN, Kamin S, Gabbay KH, Gallop PM. The biosynthesis of human hemoglobin A1c, slow glycosylation of the hemoglobin *in vivo*. *J Clin Invest*. 1976; 57: 1652-9.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of long-term monitoring of glycosylated hemoglobine levels in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329: 977-86.
3. Gabbay KH, Hasty K, Breslow JL, Ellison RC, Bunn HF, Gallop PM. Glycosylated hemoglobins and long-term blood glucose control in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977; 44: 859-64.
4. UKPDS Group. UK Prospective Diabetes Study 17: A nine-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1996; 124: 136-45.
5. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352: 837-53.
6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329: 977-86.
7. Finke A, Kobold U, Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, Miedema K. Preparation of a candidate primary reference material for the international standardization of HbA1c determinations. *Clin Chem Lab Med*. 1998; 6: 299-308.
8. Weykamp CA, Penders TJ, Muskiet FAJ, van der Slik W. Evaluation of a reference material for glycated haemoglobin. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1996; 34: 67-72.
9. Kobold U, Jeppsson JO, Dülffer T, Finke A, Hoelzel W, Miedema K. Candidate reference methods for hemoglobin A1c based on peptide mapping. *Clin Chem*. 1997; 43: 1944-51.
10. Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Myers GL, Sacks DB, Goldstein DE. The national glycohemoglobin standardization program: a five years progress report. *Clin Chem*. 2001; 47: 1985-92.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30(S1): S4-S41.
12. Hoelzel W, Miedema K. Development of a reference system for the international standardization of HbA1c /glycohemoglobin determinations. *J Int Fed Clin Chem*. 1996; 9: 62-7.
13. Jeppsson O, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med*. 2002; 40: 78-89.
14. Weykamp CW, Miedema K, De Haan T, Doellman Cess JA. Carbamylated hemoglobin interference in glycohemoglobin assays. *Clin Chem*. 1999; 45: 438-40.
15. Bry L, Chen PL, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. *Clin Chem*. 2001; 47: 153-63.

16. Nathan DM, Francis TB, Palmer JL. Effect of aspirin on determinations of glycosylated hemoglobin. *Clin Chem.* 1983; 29: 466-9.
17. Ceriello A, Giugliano D, Dello Russo P, Sgambato S, D'Onofrio F. Increased glycosylated haemoglobin A1 in opiate addicts: evidence for a hyperglycaemic effect of morphine. *Diabetologia.* 1982; 22: 379.
18. Hoberman HD, Chiodo SM. Elevation of the hemoglobin A1 fraction in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res.* 1982; 6: 260-6.
19. Pasare G, Fastbom J, Töring O, Vitanen M. Drug use and increased HbA1c levels in non-diabetic very elderly persons: the Kungsholmen project. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004; 60: 121-6.
20. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, Miedema K, Barr JR, Goodall I, et al. IFCC Working group on HbA1c standardization. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. *Clin Chem.* 2004; 50: 166-74.
21. Raymondo S, Piana A, Pintos C, et al. Interlaboratory evolution of glycosylated hemoglobin methods in Uruguay between years 2001 and 2004. *Clin Chem.* 2005; 51(S1): 6, A126.
22. Mazziotta D. Evaluación externa de la calidad en glucosa y HbA1c. *Acta Bioquim Clin Latinoam.* 2006; (S4): 32.
23. Ramón F, Alsina MJ, Álvarez V, Bosch M, Cava F, Cortés M, et al. VII Programa de Evaluación Externa de la Calidad de Bioquímica (glicohemoglobina) de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular 2003. *Química Clínica.* 2004; 23: 206-8.
24. Mosca A, Peleari R. Standardizzazione dell'emoglobina glicata nell'ambito dello studio DAI. *Ann Ist Super Sanità.* 2003; 39: 145-51.
25. List of NGSP certified methods (Updated 5/07). Disponible en: URL: <http://www.ngsp.org/prog/index.html> acceso en mayo de 2007.
26. Rojano E, Acosta-González RI, Bocanegra-Alonso A, Sierra-Amor RI. Programa de evaluación externa de la calidad para HbA1c/desempeño de un grupo de laboratorios mexicanos: estudio preliminar. *Bioquímica.* 2007; 32(Supl A): 83.
27. Diario Oficial de la Federación. NOM-166-SSA1-1997. Para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos. 13 de Enero de 2000. Disponible en: URL: <http://www.economia-nom.gob.mx/>. Acceso mayo 22 de 2007.
28. Mares-Amezquita S, Cedillo-Martínez MP, Vázquez-Juárez G, Sierra-Amor RI. Proceso de reconocimiento como proveedor de ensayos de aptitud en el área de química clínica del programa de evaluación externa de la calidad de la AMBC A.C. *Bioquímica.* 2006; 31(Supl A): 124.
29. Sacks DB. Carbohydrate. In: Burtis CA; Ashwood ER, ed. *Tietz textbook of clinical chemistry.* Philadelphia: WB Saunders Company 1999; p. 750-808.
30. Nordin G, Dybkær R. Recommendation for tem and measurement unit for "HbA1c". *Clin Chem Lab Med.* 2007; 45: 1081-2.
31. Panteghini M, Garry WJ. Implementation of haemoglobin A1c results traceable to the IFCC reference system: the way forward. *Clin Chem Lab Med.* 2007; 45: 942-4.