

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

ENERO 2021

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.

BQ. Paulina Gallardo Polanco.
Hospital San Borja Arriarán.
Sociedad Chilena de Química Clínica

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

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 2020 en base a los resultados obtenidos en estos últimos 8 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 8 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 espectrome-

tría 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

Coeficiente 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.

DESARROLLO

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 recomenda-

ción 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

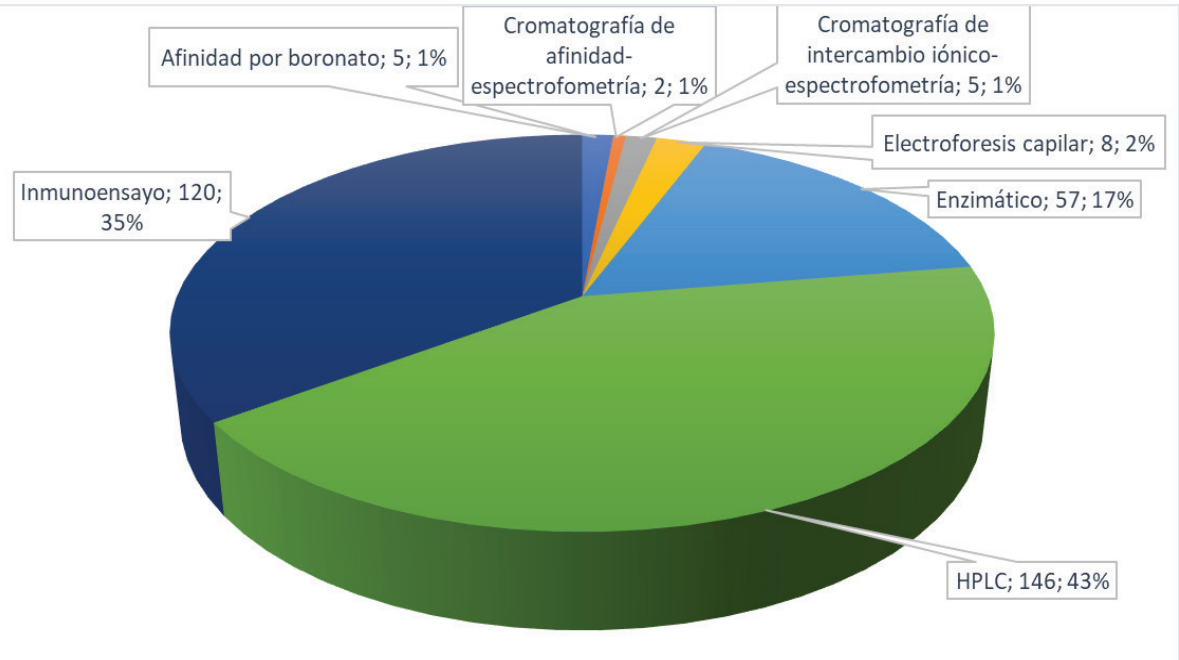
Actualmente, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda usar HbA1c para el diagnóstico de diabetes utilizando un método certificado por NGSP estableciendo como punto de corte mayor o igual a 6,5 %.

HbA1c en Chile

Al analizar los métodos en uso para determinación de HbA1c en laboratorios clínicos en Chile informados por 343 laboratorios clínicos en el Programa de Evaluación Externa de la Calidad del ISP (PEEC) en el año 2019 (Gráfico N° 1), se puede observar que el 35% de los laboratorios clínicos utilizaban como método analítico el Inmunoensayo y 43% 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

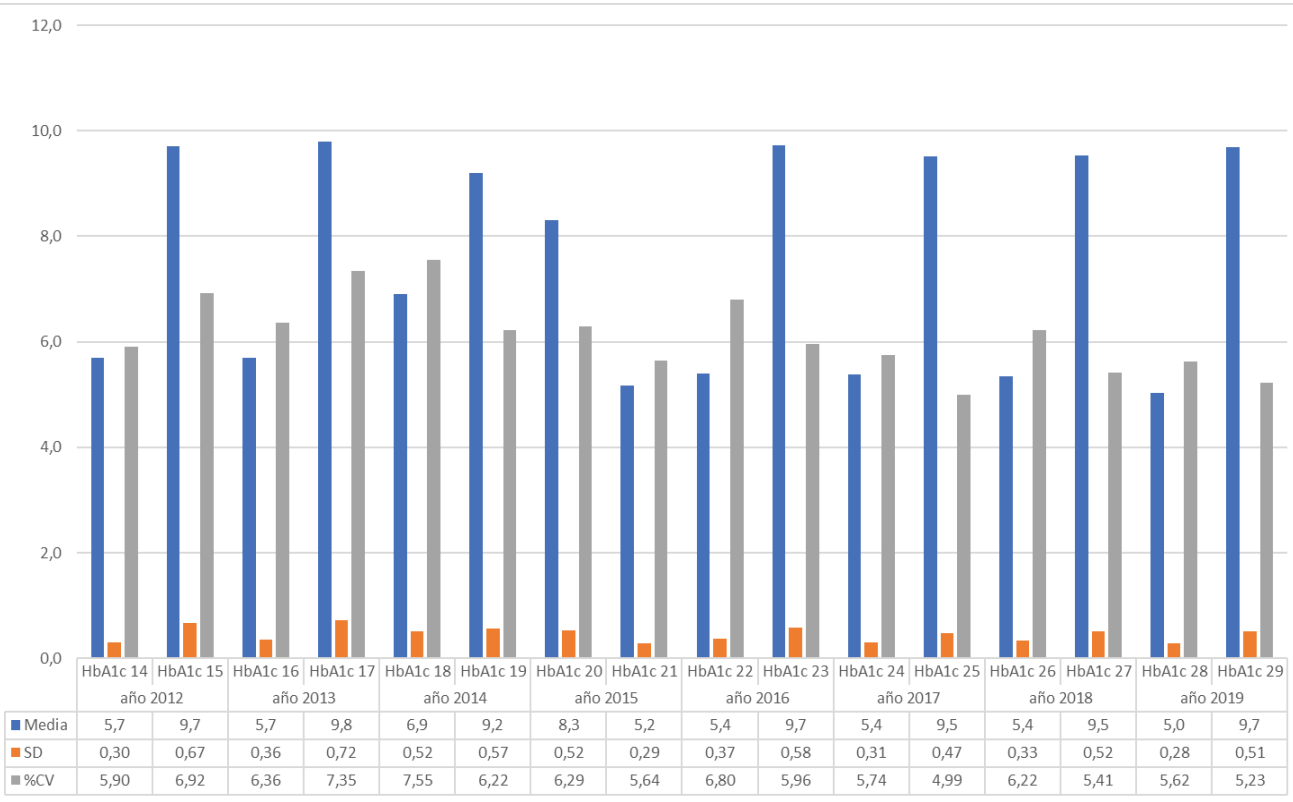
Distribución de los laboratorios clínicos participantes en el PEEC ISP 2019 según métodos analíticos para la determinación de HbA1c.



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 2019. Las SD del nivel 1 se encuentran en un rango entre 0,28 y 0,52; los %CV están en el rango de 5,62 % hasta 7,55 %; las SD del nivel 2 se encuentran en un rango entre 0,47 y 0,72; los %CV están en el rango de 4,99% 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 8 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 2019.



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 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 8 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 2019, 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

**No hay datos disponibles para ese año*

Además, se observa que el método enzimático desde el año 2016 en adelante ha disminuido su CV, siendo uno de los posibles factores, el mayor número de laboratorios 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 la tabla 2 y gráfico 3 se comparan los %CV obtenidos de cuatro modelos 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.

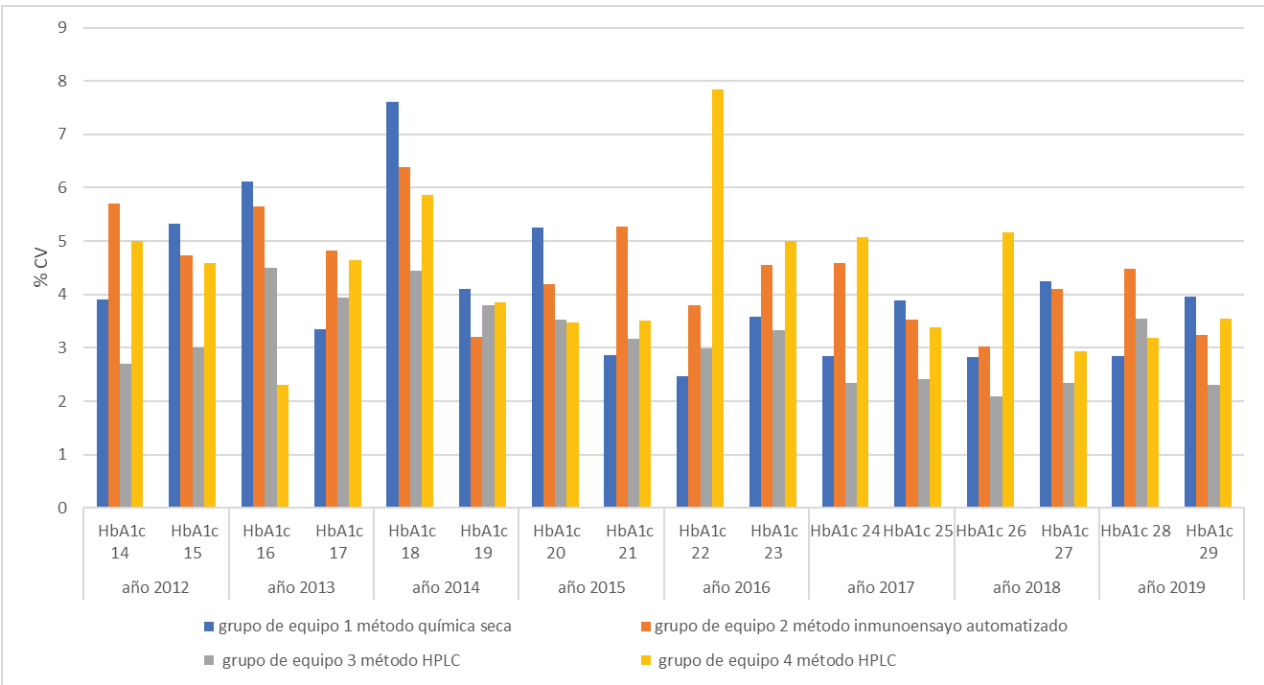
Tabla N°2

%CV obtenidas de los participantes del subprograma PEEC ISP de Hemoglobina glicada, durante los años 2012 al 2019 por evaluaciones según grupos de equipos.

Año	N° de evaluación PEEC ISP	%CV grupo de equipo 1 método química seca	%CV grupo de equipo 2 método inmunoensayo automatizado	%CV grupo de equipo 3 método HPLC	%CV grupo de equipo 4 método HPLC
2012	HbA1c 14	3,90	5,70	2,70	5,00
	HbA1c 15	5,32	4,74	3,00	4,59
2013	HbA1c 16	6,12	5,65	4,49	2,30
	HbA1c 17	3,35	4,83	3,95	4,64
2014	HbA1c 18	7,60	6,39	4,45	5,87
	HbA1c 19	4,11	3,21	3,80	3,86
2015	HbA1c 20	5,25	4,20	3,52	3,47
	HbA1c 21	2,86	5,28	3,17	3,51
2016	HbA1c 22	2,46	3,8	2,98	7,84
	HbA1c 23	3,59	4,56	3,33	5,01
2017	HbA1c 24	2,84	4,59	2,34	5,07
	HbA1c 25	3,88	3,53	2,42	3,38
2018	HbA1c 26	2,83	3,02	2,09	5,16
	HbA1c 27	4,25	4,10	2,35	2,94
2019	HbA1c 28	2,84	4,48	3,54	3,19
	HbA1c 29	3,96	3,24	2,30	3,55

Gráfico N° 3

%CV obtenidas de los participantes del subprograma PEEC ISP de Hemoglobina glicada, durante los años 2012 al 2019 por evaluaciones según grupos de equipos.



A partir de los datos de la tabla 2 se desprende que existen variaciones del %CV intra grupo como entre grupo, es así como los grupos 1 y 4 se puede observar una variación porcentual entre el menor %CV y mayor %CV de 34,2% y 31,2%, respectivamente, siendo el grupo 2 el grupo que presenta la menor variación entre %CV y que corresponde a 21,8%. En el gráfico N°3 se puede observar, una disminución paulatina de los %CV y se destacan las evaluaciones del año 2019 (HbA1c28 y HbA1c29) en que los %CV de los cuatro grupos no superaron el 5,0 % de variación y si este resultado se compara con el límite de aceptación del CAP que es de $\pm 6\%$ hasta el año 2019, es posible indicar que existe una mejora global en el desempeño de los cuatro 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 8 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.

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 compren 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.