

ORIGINAL

Ecuaciones de transformación de valores de HbA_{1c} obtenidos por un método trazable al método de referencia de la IFCC a valores trazables a los esquemas de estandarización japonés y norteamericano

Eduardo Clot Silla ^{a,*}, Pilar Rosel Soria ^a, Emilia Pérez Hernández ^b, Jordi Vila Planas ^b, Georgia Simon ^a y Ariadna Padró Miquel ^a

^a Hospital Universitari de Bellvitge, Departamento de Bioquímica Hormonal y Génica, IDIBELL-Laboratori Clínic, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^b Laboratori Clínic Just Oliveras, CAP Just Oliveras, Barcelona, España

Recibido el 15 de diciembre de 2010; aceptado el 18 de enero de 2011

Disponible en Internet el 3 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

HbA_{1c};
Diabetes mellitus;
Armonización

Resumen

Introducción: Las mediciones de HbA_{1c} se consideran la piedra angular en el control del paciente diabético. Se han publicado ecuaciones para la transformación de valores trazables desde el método de referencia hasta los sistemas de estandarización nacionales, sin embargo, existen diversos inconvenientes relacionados con su obtención como el bajo número de muestras empleado. El objetivo de este estudio ha sido desarrollar dos ecuaciones que permitan la transformación de resultados trazables al sistema de referencia a valores trazables a los sistemas de estandarización japonés y estadounidense y compararlas con las ecuaciones previamente publicadas.

Material y métodos: Se midió la HbA_{1c} en 6.002 muestras de sangre mediante dos analizadores, uno alineado al sistema de estandarización japonés y posteriormente al sistema de estandarización estadounidense y otro al método de referencia. Se obtuvieron las ecuaciones de transformación mediante regresión lineal simple y se efectuó una comparación estadística de los resultados obtenidos mediante las ecuaciones aquí desarrolladas y las anteriormente publicadas.

Resultados: La ecuaciones obtenidas fueron $JDS/JSCC (\%) = 1,0545*IFCC (\%) + 1,129\%$ ($R^2 = 0,9972$) y $NGSP (\%) = 0,9293*IFCC (\%) + 2,1054$ ($R^2 = 0,9979$). Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los resultados obtenidos con el uso de las ecuaciones previamente publicadas, las desarrolladas en el presente estudio y los resultados obtenidos directamente del analizador.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eclot@bellvitgehospital.cat (E. Clot Silla).

Conclusiones: Estas nuevas ecuaciones son útiles aunque sólo para ser empleadas en nuestro laboratorio con objeto de transformar resultados alineados con el método de referencia a resultados equivalentes a los del sistema de estandarización japonés y estadounidense y viceversa. Pese a que existen diferencias estadísticamente significativas respecto a los valores obtenidos directamente del analizador son unas ecuaciones considerablemente robustas debido al elevado número de muestras empleado para obtenerlas. Las pequeñas diferencias observadas no serían clínicamente significativas, ya que la diferencia entre las medianas de los resultados obtenidos directamente del analizador o obtenidos mediante ecuaciones es inferior a 0,1%.

© 2010 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

HbA_{1c};
Diabetes mellitus;
Armonización

Equation for transforming HbA_{1c} values obtained by a method traceable to the IFCC reference method to values traceable to the Japanese and the United States standardization schemes

Abstract

Introduction: HbA_{1c} measurements are the cornerstone in monitoring the diabetic patient. Master equations have been published to transform values from the reference method to values traceable to national standardization systems. There are many disadvantages in these equations, such as the low sample number used and heterogeneity of methods used to develop equations. The aim of this study was to obtain two equations for reference method values transformation to values traceable to the Japanese and United States standardization schemes and compare them with the already published equations.

Material and methods: HbA_{1c} was measured in 3002 blood samples on two analyzers calibrated with traceably to the Japanese and the United States schemes and to the reference method. The equations for transforming the values were developed by simple linear regression methods and compared with the already published master equation.

Results: The equations obtained were JDS/JSCC (%) = 1.0545*IFCC (%) + 1.129% ($R^2 = 0.9972$) and NGSP (%) = 0.9293*IFCC (%) + 2.1054 ($R^2 = 0.9979$). Statistically significant differences were found between results obtained with the previously published equations and the equations developed in this study and those obtained directly from the analyzers.

Conclusions: These new developed master equations are useful tools, although only for use in our laboratory, to transform reference method values to the Japanese and United States schemes values. Despite them show statistically significant differences with real values directly obtained from the analyzer, they are considerably robust due to the high number of samples used to obtain them. The small differences in the values obtained with the equations developed in this study compared to the direct values from the analyzers will not affect clinical management of diabetes as the difference in medians between the values obtained from the analyzer and values obtained using the equations is less than 0.1%.

© 2010 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los resultados de los estudios: *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)¹ y *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS)² mostraron que el tratamiento intensivo de la diabetes mellitus y un estricto control metabólico de los pacientes con diabetes previene o retrasa significativamente la aparición de las complicaciones crónicas de la enfermedad.

En estos estudios, la HbA_{1c} aparece como el patrón oro para efectuar el control glucémico de los pacientes con diabetes debido a que refleja las concentraciones medias de glucosa en la sangre de los aproximadamente 120 días anteriores a su medición. La estrecha relación entre los resultados de HbA_{1c} y el riesgo de aparición de complicaciones ha conllevado a que se utilicen valores de HbA_{1c} como objetivos terapéuticos, indicadores de necesidad de intervención terapéutica

e incluso se emplee como criterio diagnóstico de la diabetes³.

A pesar de la importancia de la HbA_{1c}, existía una importante falta de estandarización de sus resultados; por este motivo, no era posible comparar resultados de HbA_{1c} entre laboratorios o trazarlos a un método de referencia. La estandarización de los resultados de HbA_{1c} ha sido uno de los principales objetivos en las ciencias de laboratorio en los últimos años⁴⁻¹⁶. La creación de tres sistemas nacionales de estandarización, el *National Glycohemeoglobin Standardization Program* (NGSP), el programa de estandarización de la *Japanese Diabetes Society* en asociación con la *Japanese Society of Clinical Chemistry* (JDS/JSCC) y el sistema sueco de estandarización fueron los primeros pasos hacia una estandarización global. Estos tres esquemas estaban basados en métodos de comparación designados conocidos como *Designated Comparison Methods* (DCM) y no eran métodos de referencia de la mayor calidad metroológica. La Federación

Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC) desarrolló posteriormente un método de referencia que permite la medición de HbA_{1c} específicamente en sangre humana¹⁷. Este método de referencia es la base del actual proceso de estandarización de resultados de HbA_{1c}¹⁸.

Debido a la elevada especificidad del método de referencia de la IFCC, los resultados obtenidos con él son considerablemente más bajos que los obtenidos utilizando cualquiera de los métodos arbitrarios (DCM) anteriormente mencionados, por este motivo, se podría generar una importante confusión entre los profesionales sanitarios. Era necesario, por lo tanto, estudiar la relación existente entre los resultados obtenidos a partir de una calibración trazable al método de referencia de la IFCC y los resultados obtenidos mediante calibraciones referenciadas a cualquiera de los tres sistemas de estandarización nacionales.

En el año 2004 se desarrollaron tres ecuaciones que permitían relacionar los resultados proporcionados por el método de referencia de la IFCC con los valores obtenidos mediante los sistemas JDS/JSCC, NGSP o sueco¹⁹. La obtención de estas ecuaciones se llevó a cabo con un bajo número de muestras y diversos métodos analíticos, con lo que debería realizarse un seguimiento de su validez con un elevado número de muestras y evitando específicamente la variabilidad analítica.

El principal objetivo de este trabajo ha sido obtener dos nuevas ecuaciones de transformación de los resultados obtenidos con el método de referencia de la IFCC a resultados obtenidos con los sistemas JDS/JSCC y NGSP mediante un diseño experimental que permite evitar tanto como sea posible la variabilidad analítica. Estas ecuaciones se emplearían para poder informar de los resultados de IFCC junto con los resultados de JDS/JSCC y NGSP después de la adopción del consenso internacional de armonización de resultados de HbA_{1c}¹⁸.

El objetivo secundario de este estudio ha sido comprobar si podría haber diferencias entre los resultados obtenidos mediante la utilización de las ecuaciones desarrolladas en este estudio y los resultados obtenidos mediante la utilización de las ecuaciones previamente publicadas.

Material y métodos

Muestras

Para la realización de este estudio se emplearon muestras de sangre del Hospital Universitario de Bellvitge y del Laboratorio Clínico Just Oliveras (Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España). Las muestras se obtuvieron mediante punción venosa y se recogieron en tubos con EDTA como aditivo.

Se midieron un total de 6.002 muestras por dos analizadores resultando en un total de 12.004 mediciones. Para la obtención de la ecuación de transformación de resultados trazables al sistema de referencia de la IFCC a resultados trazables al esquema JDS/JSCC se emplearon 2.000 de estas muestras y 1.002 se emplearon para transformar valores IFCC a valores JDS/JSCC mediante la ecuación previamente publicada y la obtenida en el presente estudio. Estos valores JDS/JSCC se compararon estadísticamente con sus valores JDS/JSCC homólogos obtenidos directamente del analizador.

En el caso de la ecuación de transformación de valores trazables al sistema de referencia de la IFCC a valores trazables al esquema NGSP, se emplearon 2.000 muestras para la obtención de la ecuación y 1.000 para efectuar la comparación estadística de los valores NGSP obtenidos mediante la ecuación previamente publicada y los obtenidos mediante la ecuación desarrollada en el presente estudio con los resultados obtenidos directamente del analizador.

Analizadores

Para la medición de la proporción de HbA_{1c} en las muestras, se emplearon dos analizadores HPLC HA-8160 (Menarini Diagnósticos, España).

Los analizadores estaban equipados con columnas cromatográficas provistas de resinas de intercambio catiónico (Column Unit-HS1-VP. Arkray Inc. Japón). Se escogió este método por no mostrar interferencias con variantes de hemoglobina, aductos urémicos o hemoglobina acetilada.

Para mantener unas condiciones de medida de muestras constantes, los analizadores se equiparon con los mismos lotes de eluyentes, materiales de calibración y materiales de control.

Calibración

Ambos instrumentos se calibraron de acuerdo a dos esquemas de estandarización diferentes. Uno de ellos fue calibrado con un calibrador trazable al método de referencia de la IFCC y el otro trazable al esquema de estandarización japonés JDS/JSCC. Posteriormente, este mismo instrumento calibrado según el esquema JDS/JSCC fue calibrado de forma trazable al esquema de estandarización NGSP. Los materiales de calibración fueron proporcionados por Menarini Diagnósticos (Barcelona, España) y poseían la certificación internacional de trazabilidad a los materiales de referencia empleados para la calibración de los métodos de referencia de la IFCC y el método designado por el sistema JDS/JSCC.

Las columnas cromatográficas fueron calibradas simultáneamente al inicio del proceso de obtención de cada una de las ecuaciones y sólo debían ser recalibradas en caso de observarse resultados fuera del intervalo establecido o datos de imprecisión anormales.

Los valores asignados a los materiales de calibración empleados para la calibración del método fueron, en el caso de la obtención de la ecuación de transformación de resultados IFCC a JDS/JSCC: 3,9 y 9,1% para la calibración trazable al sistema de referencia IFCC, 5,1 y 10,6% para la calibración del instrumento según el esquema JDS/JSCC. En el caso de la obtención de la ecuación de transformación de resultados IFCC a NGSP, los valores asignados de los calibradores fueron: 4,1 y 9,3% para la calibración trazable al sistema de referencia de la IFCC y de 5,9 y 10,9% para la calibración trazable al esquema de armonización NGSP.

Control interno de la calidad

La calidad analítica interdiaria se monitorizó mediante procedimientos estándar de control de la calidad.

Los materiales de control empleados en este estudio fueron *Hb Control Level 1* y *2* (Menarini Diagnostics, Florencia, Italia) y *Lyphocheck Diabetes Control Bilevel* (BioRad Laboratories, Hércules, California, EE. UU.) niveles *1* y *2*. Los materiales de control se prepararon, se dispensaron en alícuotas y se almacenaron como se ha descrito previamente por Marrón et al²⁰ debido a la importante mejora de la precisión y al considerable ahorro que supone la utilización de este sencillo método.

Se procesó una alícuota de cada uno de los niveles de cada material de control al inicio y al final de cada serie analítica en ambos analizadores. Si los resultados obtenidos en una de las ocho alícuotas procesadas por analizador se encontraban fuera de su intervalo de control se rechazaba la serie analítica.

En la primera fase del estudio con el objetivo de establecer la ecuación de transformación de valores IFCC a valores JDS/JSCC, tanto para el analizador calibrado según el sistema de estandarización JDS/JSCC como para el calibrado según el sistema de referencia de la IFCC, se utilizaron los intervalos de control propuestos por el fabricante en el caso del material de control *Hb Control Level* de Menarini Diagnósticos. En el caso del material de control *Lyphocheck Diabetes Control*, se utilizaron los intervalos de control propuestos por el fabricante en el caso del analizador calibrado de forma trazable al sistema de referencia de la IFCC. Por el contrario, se disponía en el caso del instrumento calibrado según el sistema japonés JDS/JSCC de un intervalo de control obtenido anteriormente en nuestro laboratorio.

Dicho intervalo se obtuvo mediante 30 determinaciones de HbA_{1c} en el material de control de nivel *1* y 30 determinaciones de HbA_{1c} en el material de control de nivel *2* en 30 días consecutivos. Se determinó la media de los resultados y, para la obtención de los límites inferior y superior del intervalo de control se restó y sumó al valor medio obtenido 3,5 veces el valor de la desviación estándar de los 30 resultados.

En la segunda fase del estudio, para la obtención de la ecuación de transformación de resultados IFCC a valores NGSP, los materiales de control empleados fueron los mencionados anteriormente. Los intervalos de control empleados en este caso, no obstante, fueron los propuestos por el fabricante de cada material de control.

Métodos estadísticos

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el uso del programa informático Analyse-It® versión 1.50 (Analyse-It Software Ltd., Reino Unido).

Para la obtención de las ecuaciones de transformación de valores de HbA_{1c} se aplicaron métodos de regresión lineal simple los pares de valores obtenidos, previa verificación, por inspección visual de los datos, que el modelo lineal era adecuado.

Tal y como se describe en el trabajo de Gestainger et al²¹, el método de regresión lineal de Deming podría emplearse para evitar el sesgo producido en la estimación de la pendiente y la ordenada en origen de las ecuaciones. No obstante, tal y como recomienda el *National Committee of Clinical Laboratory Standards* en su guía EP9-A2²², la estimación de las ecuaciones puede realizarse por regresión lineal simple siempre que el coeficiente de correlación

sea superior a 0,975 como ocurre en el caso del presente trabajo.

Para la comparación de los resultados derivados del uso de las ecuaciones desarrolladas en este estudio con los derivados del uso de las ecuaciones previamente publicadas, se empleó la prueba no paramétrica de Wilcoxon para datos apareados. Los datos empleados para la comparación fueron 1.002 resultados JDS/JSCC y 1.000 resultados NGSP de HbA_{1c} obtenidos de la transformación de resultados IFCC mediante el uso de las ecuaciones desarrolladas en este estudio y las ecuaciones desarrolladas por Hoelzel et al¹⁹ que son: JDS/JSCC (%) = 0,927IFCC(%) + 1,73 ($R^2 = 0,9973$) y NGSP (%) = 0,915*IFCC (%) + 2,5% ($R^2 = 0,998$). Los resultados JDS/JSCC y NGSP obtenidos mediante el uso de las ecuaciones fueron comparados con sus resultados homólogos directamente obtenidos del analizador.

Resultados

Los resultados del control interno de la calidad se muestran en las tablas 1 a 4. Estos resultados confirman una adecuada calidad analítica del método HPLC empleado en este estudio para la medición de HbA_{1c}. No obstante, durante el desarrollo de la ecuación de transformación de IFCC a JDS/JSCC ha resultado sorprendente observar un coeficiente de variación en el nivel *1* del material de control proporcionado por Menarini Diagnósticos respecto a los valores de imprecisión obtenidos con los restantes materiales de control. El nivel *2* del mismo material de control, por otro lado, muestra un buen coeficiente de variación y se comporta en este sentido como los proporcionados por BioRad.

El valor medio de los 2.000 resultados de HbA_{1c} empleados para la obtención de la ecuación de transformación a resultados trazables al sistema JDS/JSCC fue de 7,8% JDS/JSCC y 6,3% IFCC (63 mmol/mol). El límite inferior de la distribución fue de 3,2% JDS/JSCC y 2,0% IFCC (20 mmol/mol). Por otro lado, los límites superiores de la distribución fueron 17,4% JDS/JSCC y 15,4% IFCC (154 mmol/mol). Estas cifras denotan los amplios intervalos de valores empleados para la obtención de las ecuaciones.

En el desarrollo de la ecuación de transformación de valores trazables al sistema de referencia IFCC a valores trazables al esquema NGSP, el valor medio de los 2.000 resultados fue de 7,1% NGSP y 5,2% IFCC (52 mmol/mol). El límite inferior de la distribución fue de 3,6% NGSP y 16% IFCC (16 mmol/mol). Por otro lado, los límites superiores de la distribución fueron: 19,2% NGSP y 18,2% IFCC (182 mmol/mol).

Utilizando el método de regresión lineal simple, se obtuvieron las siguientes ecuaciones de transformación:

$$\begin{aligned} \text{JDS/JSCC} (\%) &= 1,0545 * \text{IFCC} (\%) + 1,129\% \quad (R^2 = 0,9972) \\ \text{NGSP} (\%) &= 0,9293 * \text{IFCC} (\%) + 2,1054\% \quad (R^2 = 0,9979) \end{aligned}$$

En las figuras 1 y 2 se muestran las ecuaciones y los gráficos obtenidos mediante regresión lineal simple.

Los detalles de la regresión lineal simple aplicada se muestran en la tabla 5. Se observa una desviación de la pendiente del 1 y de la ordenada en origen del 0 estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) en el caso de ambas ecuaciones.

Tabla 1 Resultados de control de calidad en el instrumento calibrado según el esquema de estandarización JDS/JSCC, para la obtención de la ecuación IFCC/JDS-JSCC

Material de control	Instrumento calibrado trazable al sistema de estandarización JDS/JSCC							
	Control inicio serie analítica diaria				Control final serie analítica diaria			
	BioRad 1	BioRad 2	Menarini 1	Menarini 2	BioRad 1	BioRad 2	Menarini 1	Menarini 2
Media observada	4,8% (4,62; 4,98)%	9,0% (8,89; 9,19)%	5,1% (4,0; 6,0)%	10,6% (9,7; 11,7)%	4,8% (4,62; 4,98)%	9,0% (8,89; 9,19)%	5,1% (4,0; 6,0)%	10,6% (9,7; 11,7)%
Intervalo de control								
DE	0,063	0,064	0,126	0,092	0,054	0,065	0,116	0,103
CV (%)	1,33	0,71	2,45	0,87	1,13	0,72	2,27	0,97

CV: coeficiente de variación; DE: desviación estándar; JDS/JSCC: *Japanese Diabetes Society/Japanese Society of Clinical Chemistry*.**Tabla 2** Control de calidad en el instrumento calibrado trazable al sistema de referencia de la IFCC para la obtención de la ecuación IFCC/JDS-JSCC

Material de control	Instrumento calibrado trazable al sistema de referencia de la IFCC							
	Control inicio serie analítica diaria				Control final serie analítica diaria			
	BioRad 1	BioRad 2	Menarini 1	Menarini 2	BioRad 1	BioRad 2	Menarini 1	Menarini 2
Media observada	3,6% (2,9; 4,2)%	7,7% (6,3; 9,4)%	3,9% (3,0; 5,0)%	9,1% (8,0; 10,0)%	3,5% (2,9; 4,2)%	7,6% (6,3; 9,4)%	3,9% (3,0; 5,0)%	9,1% (8,0; 10,0)%
Intervalo de control								
DE	0,063	0,095	0,118	0,11	0,069	0,085	0,112	0,096
CV (%)	1,76	1,24	3,02	1,21	1,94	1,12	2,88	1,06

CV: coeficiente de variación; DE: desviación estándar; IFCC: *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*.**Tabla 3** Resultados de control de calidad en el instrumento calibrado según el esquema de estandarización NGSP, para la obtención de la ecuación IFCC/NGSP

Material de control	Instrumento calibrado trazable al sistema de estandarización NGSP							
	Control inicio serie analítica diaria				Control final serie analítica diaria			
	BioRad 1	BioRad 2	Menarini 1	Menarini 2	BioRad 1	BioRad 2	Menarini 1	Menarini 2
Media observada	5,5% (4,3; 6,4)%	9,5% (7,4; 11,1)%	5,7% (5,2; 7,2)%	10,9% (10,2; 12,2)%	5,5% (4,3; 6,4)%	9,5% (7,4; 11,1)%	5,8% (5,2; 7,2)%	10,9% (10,2; 12,2)%
Intervalo de control								
DE	0,037	0,1	0,06	0,09	0,041	0,077	0,052	0,091
CV (%)	0,68	1,05	1,04	0,82	0,76	0,81	0,9	0,83

CV: coeficiente de variación; DE: desviación estándar; NGSP: *National Glycohemoglobin Standardization Program*.**Tabla 4** Control de calidad en el instrumento calibrado trazable al sistema de referencia de la IFCC para la obtención de la ecuación IFCC/NGSP

Material de control	Instrumento calibrado trazable al sistema de referencia de la IFCC							
	Control inicio serie analítica diaria				Control final serie analítica diaria			
	BioRad 1	BioRad 2	Menarini 1	Menarini 2	BioRad 1	BioRad 2	Menarini 1	Menarini 2
Media observada	3,7% (2,9; 4,2)%	8,1% (6,3; 9,4)%	4,0% (3,4; 5,4)%	9,6% (8,8; 10,8)%	3,7% (2,9; 4,2)%	8,1% (6,3; 9,4)%	3,9% (3,4; 5,4)%	9,1% (8,8; 10,8)%
Intervalo de control								
DE	0,05	0,062	0,023	0,054	0,044	0,047	0,000	0,024
CV (%)	1,35	0,77	0,57	0,56	1,19	0,58	0	0,25

CV: coeficiente de variación; DE: desviación estándar; IFCC: *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*; NGSP: *National Glycohemoglobin Standardization Program*.

Tabla 5 Detalles del análisis de regresión lineal

	Ecuación IFCC/ JDS-JSCC		Ecuación IFCC/NGSP	
	Ordenada en origen	Pendiente	Ordenada en origen	Pendiente
Muestras (n)	2.000	2.000	2.000	2.000
Valor	1,129% ($p < 0,0001$)	1,0545 ($p < 0,0001$)	0,9292% ($p < 0,0001$)	2,016 ($p < 0,0001$)
Error estándar, %	0,0084	0,0012	0,006	0,001
Intervalo de confianza 95%	1,1125%-1,1456%	1,052-1,0569	0,927%-0,931%	2,095-2,118

IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine; JDS-JSCC: Japanese Diabetes Society-Japanese Society of Clinical Chemistry; NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program.

Tabla 6 Comparación estadística entre resultados JDS/JSCC obtenidos mediante la ecuación desarrollada en este estudio y la previamente publicada y los equivalentes JDS/JSCC obtenidos directamente del analizador

Diferencia entre parejas	Ecuación desarrollada en el presente estudio			Ecuación previamente publicada		
	N	Rango media	Rango suma	N	Rango media	Rango suma
Negativa ^a	796	543,08	432.290	520	413,75	215.248
Positiva ^b	206	340,84	70.213	482	596,17	287.355
Cero ^c	0	Diferencia entre medianas: -0,09 Intervalo confianza 95%: -0,097 a -0,082	0	Diferencia entre medianas: 0,049 Intervalo confianza 95%: 0,025 a 0,073		
Total	1.002	p < 0,0001	1.002		p < 0,0001	

^a Valores JDS ecuaciones < valores JDS del analizador.

^b Valores JDS ecuaciones > valores JDS del analizador.

^c Valores JDS ecuaciones = valores JDS del analizador; JDS/JSCC: Japanese Diabetes Society-Japanese Society of Clinical Chemistry.

La **tabla 6** muestra los resultados detallados de la prueba de Wilcoxon aplicada para comparar los resultados JDS/JSCC y NGSP obtenidos mediante el uso de las diferentes ecuaciones. En caso de utilizar las ecuaciones desarrolladas en el presente estudio para la transformación de resultados IFCC a resultados JDS/JSCC y NGSP, se observan diferencias estadísticamente significativas con los resultados JDS/JSCC y NGSP obtenidos directamente del analizador ($p < 0,0001$; Intervalo de confianza 95%: -0,097 a -0,082). Cuando la ecuación empleada en la transformación era la anteriormente

publicada, también se observaron diferencias estadísticamente significativas con los resultados obtenidos directamente del analizador ($p < 0,0001$; intervalo de confianza 95%: 0,025 a 0,073) (**tablas 6 y 7**).

Discusión

Mediante el uso de las ecuaciones desarrolladas en este estudio, se puede efectuar la transformación de

Tabla 7 Comparación estadística entre resultados NGSP obtenidos mediante la ecuación desarrollada en este estudio y la previamente publicada y los equivalentes NGSP obtenidos directamente del analizador

Diferencia entre parejas	Ecuación desarrollada en el presente estudio			Ecuación previamente publicada		
	N	Rango media	Rango suma	N	Rango media	Rango suma
Negativa ^a	823	537,92	442.707	741	532,84	394.836,5
Positiva ^b	177	326,51	57.793	259	407,97	105.663,5
Cero ^c	0	Diferencia entre medianas: -0,073 Intervalo confianza 95%: -0,079 a -0,069	0	Diferencia entre medianas: -0,049 Intervalo confianza 95%: -0,055 a -0,044		
Total	1.000	p < 0,0001	1.000		p < 0,0001	

^a Valores NGSP ecuaciones < valores NGSP del analizador.

^b Valores NGSP ecuaciones > valores NGSP del analizador.

^c Valores NGSP ecuaciones = valores NGSP del analizador; NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program.

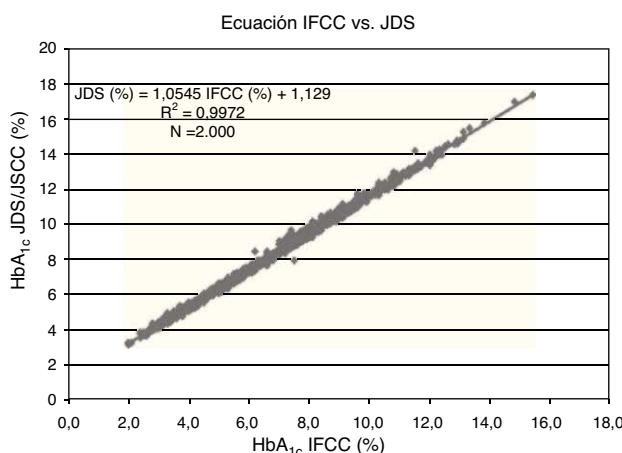


Figura 1 Ecuación IFCC/JDS-JSCC y distribución de valores. IFCC: *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*; JDS/JSCC: *Japanese Diabetes Society/Japanese Society of Clinical Chemistry*.

resultados IFCC de HbA_{1c} a resultados trazables a los sistemas de estandarización JDS/JSCC y NGSP. Por otro lado, los laboratorios que calibren sus instrumentos según JDS/JSCC o NGSP también pueden emplear estas ecuaciones para la transformación en sentido inverso, es decir, de resultados JDS/JSCC o NGSP a resultados IFCC con la expresión IFCC (%) = (JDS [%] - 1,129)/1,0545 o IFCC (%) = (NGSP [%] - 2,5) 0,915. Para expresar el resultado en unidades internacionales (mmol/mol) sólo habría que multiplicar el resultado IFCC obtenido en porcentaje por 10.

Las características del diseño de este estudio han permitido obtener dos ecuaciones de transformación sólidas debido principalmente, al elevado número de muestras empleado.

La calidad de las ecuaciones también se debe al estricto mantenimiento de unas condiciones analíticas constantes en los dos analizadores empleados para efectuar las mediciones de HbA_{1c}. Parece esencial en el desarrollo de ecuaciones de transformación de valores el uso de los mismos instrumentos, las mismas muestras y los mismos equipos de reactivos, calibradores y materiales de control para evitar, tanto como sea posible, las fuentes de variabilidad analítica, dejando de lado la incertidumbre asociada a la asignación de valores

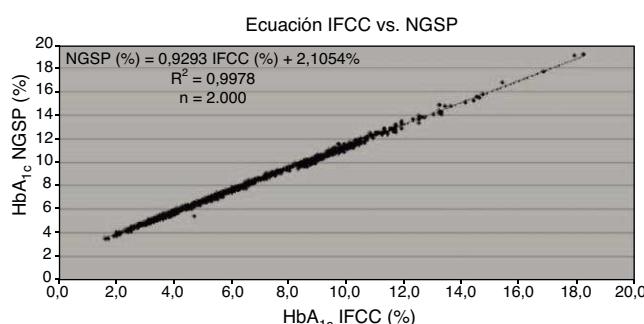


Figura 2 Ecuación IFCC/NGSP y distribución de valores. IFCC: *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*; NGSP: *National Glycohemoglobin Standardization Program*.

a los calibradores, la cual se transfiere, inevitablemente, a los resultados finales.

Debido a las pequeñas diferencias entre los resultados obtenidos a partir de las ecuaciones previamente publicadas y los obtenidos a partir de las ecuaciones desarrolladas en este estudio, se puede afirmar que éstas últimas son válidas para transformar resultados IFCC de hemoglobina A_{1c} a resultados JDS/JSCC o NGSP y viceversa.

Recientemente, de acuerdo con el documento internacional de consenso¹⁸, nuestro laboratorio ha calibrado sus analizadores de HbA_{1c} de forma trazable al sistema de referencia de la IFCC e informa sus resultados en valores IFCC (mmol/mol) y en valores NGSP en porcentaje. Hasta este momento, los resultados de HbA_{1c} que se informaban a los solicitantes de nuestro hospital eran únicamente valores JDS/JSCC. Para evitar la confusión que puede surgir en la adopción del documento internacional de consenso debido a las diferencias entre los diferentes valores que se informan y para permitir una correcta familiarización con ellos, se habilitará un tiempo de transición en el que coexisten, en un mismo informe de laboratorio, resultados IFCC, NGSP y JDS/JSCC. Estos dos últimos valores se obtendrán de la transformación de los resultados IFCC obtenidos de los analizadores mediante el uso de las ecuaciones desarrolladas en este estudio. En conclusión, se han desarrollado dos ecuaciones que permite la conversión de resultados de HbA_{1c} según distintas estandarizaciones considerablemente robustas debido en primer lugar al elevado número de muestras con las que se han obtenido respecto a las ecuaciones previamente publicadas y en segundo lugar a la aceptable reproducibilidad de los resultados (CV), pese a que es ligeramente inferior a la obtenida por la red de laboratorios de referencia en la que se desarrollaron las ecuaciones previamente publicadas. Hay que tener en cuenta que las ecuaciones obtenidas en el presente estudio sólo serían utilizadas en nuestro laboratorio y no sería recomendable que se utilizaran en otros laboratorios. Pese a que estadísticamente existen diferencias estadísticamente significativas entre los resultados JDS/JSCC y NGSP obtenidos directamente del analizador y sus homólogos obtenidos mediante la transformación de resultados IFCC con las ecuaciones previamente publicadas y las obtenidas en este trabajo, éstas diferencias son numéricamente pequeñas (alrededor de 0,1%) con lo que no serían clínicamente significativas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Antonio Cayuela y Alberto Diego (Menarini Diagnósticos, España).

Bibliografía

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 1993;14:977-86.

2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in-patient with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837–53.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care-2010. *Diab Care.* 2010;33 Suppl:S11–61.
4. Stott A, Casson F, Higgins GJ. Glycated haemoglobin assays. Approaches to standardisation results. *Diabetic Medicine.* 2001;18:274–9.
5. Mosca A, Goodall I, Hoshino T, Jeppsson JO, Garry John W, Little RR, et al. Global standardisation of glycated haemoglobin measurement: the position of the IFCC Working Group. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45:1077–80.
6. Nordin G, Dybkær. Recommendation for term and measurement unit for "HbA_{1c}". *Clin Chem Lab Med.* 2007;45:1081–1082.
7. Miedema K. Towards world-wide standardisation of HbA_{1c} determination. *Diabetologia.* 2004;47:1143–8.
8. Little RR. Glycated haemoglobin standardisation – National Glycohaemoglobin Standardisation Program (NGSP) perspective. *Clin Chem Lab Med.* 2003;41:1191–8.
9. Terrés-Speziale AM. Programa nacional de estandarización de glicohemoglobina. *Rev Mex Patol Clin.* 2006;53:157–65.
10. Miedema K. Standardisation of HbA_{1c} and optimal range of monitoring. *Scand J Clin Lab Invest.* 2005;65 Suppl:S61–72.
11. Garry John W. Haemoglobin A_{1c}: Analysis and standardisation. *Clin Chem Lab Med.* 2003;41:1199–212.
12. Home P, Mbanya JC, Horton E. Standardisation of glycated haemoglobin. *BMJ.* 2004;329:1196–7.
13. Sacks DB. Global harmonisation of haemoglobin A1c. *Clin Chem.* 2005;4:681–3.
14. Molinaro RJ. Targeting HbA_{1c}: standardisation and clinical laboratory measurement. *Medical Laboratory Observer.* 2008;40:10–9.
15. Rifai N. Implementation of standardisation of haemoglobin A_{1c} measurement. Condensed summary of the meeting with manufacturers held in Milan, Italy, December 12, 2007. *Clin Chem.* 2008;54:1098.
16. Goberna R, Aguilar-Diosdado M, Santos Rey K, Mateo J. Armonización de resultados de HbA_{1c} en España. *Rev Lab Clin.* 2009;2:56–8.
17. Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA_{1c} in human blood. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40:78–89.
18. Consensus Committee. The American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine and the International Diabetes Federation. Consensus statement on the worldwide standardisation of the haemoglobin A1c measurement. *Diabetes Care.* 2007;30:2399–400.
19. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, Miedema K, Barr JR, Goodall I, et al. IFCC reference system for measurement of haemoglobin A_{1c} in human blood and the national standardisation schemes in the United States, Japan and Sweden: A method-comparison study. *Clin Chem.* 2004;50:166–74.
20. Marron PI, Soria PR, Ramos PA, Moreno MA. Optimization of imprecision and cost saving on hemoglobin A1c controls through aliquot freezing. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46:1199.
21. Geistanger A, Arends S, Berding C, Hoshino T, Jeppsson JO, Little R, et al. Statistical methods for monitoring the relationship between IFCC reference measurement procedure and the designated comparison methods in the United States, Japan and Sweden. *Clin Chem.* 2008;54:1379–85.
22. NCCLS Document EP9-A2. Method comparison and bias estimation using patient samples; approved guideline. 2.^a ed. Wayne, PA: NCCLS; 2002.