



REF 220-0101

D-10™

L20012103ES00

Hemoglobin A_{1c} Program

Manual de instrucciones

D-10™
Hemoglobin A_{1c} Program
Reorder Pack, 400 Tests



UNITED STATES, Bio-Rad Laboratories, Inc., Hercules, CA 94547
FRANCE, Bio-Rad, Marnes-la-Coquette

CD-ROM en varios idiomas

Este kit incluye un CD-ROM en los siguientes idiomas:

Inglés, alemán, francés, español, italiano, portugués, sueco, danés y griego.

Símbolos de la Directiva 98/79/CE sobre productos sanitarios para diagnóstico in vitro

 <ul style="list-style-type: none"> • European Conformity • EG-Konformität • Conformité européenne • Conforme a la normativa europea • Conformità Europea • Conformidade com as normas europeias • Oppfylter EU-direktiv • CE-mærkning • Ευρωπαϊκή Σήμανση Συμμόρφωσης 	 <ul style="list-style-type: none"> • Manufacturer • Hersteller • Fabricant • Fabricante • Produttore • Fabricante • Tillverkare • Producent • Κατασκευαστής 	 <ul style="list-style-type: none"> • Authorized Representative in the European Union • Autorisierter Vertreter in der Europäischen Union • Représentant agréé pour l'Union Européenne • Representante Autorizado en la Unión Europea • Rappresentante autorizzato per l'Unione Europea • Representante Autorizado da União Europeia • Auktoriserad EU-representant • Autoriseret repræsentant i EU • Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Ένωση
 <ul style="list-style-type: none"> • Lot Number • Chargenbezeichnung • Numéro de lot • Número de lote • Numero di lotto • Número do lote • Batchnummer • Lotnummer • Αριθμός Παρτίδας 	 <ul style="list-style-type: none"> • Use by • Haltbar bis • Utiliser avant • Fecha de caducidad • Scadenza • Utilizar até • Användes före • Udløbsdato • Χρήση έως 	 <ul style="list-style-type: none"> • For In Vitro Diagnostic Use • In-vitro-Diagnostikum • Utilisation comme test de diagnostic in vitro • Para uso en diagnóstico in vitro • Per uso diagnostico in vitro • Para uso em diagnóstico in vitro • För in vitro-diagnostiskt bruk • Til in vitro-diagnostisk brug • Για διαγνωστική χρήση in vitro
 <ul style="list-style-type: none"> • Temperature Limit • Temperaturgrenze • Limite de température • Limite de temperatura • Limite di temperatura • Limite de temperatura • Temperaturgränser • Temperaturråde • Όριο θερμοκρασίας 	 <ul style="list-style-type: none"> • Catalog Number • Katalognummer • Référence • Número de catálogo • Numero di catalogo • Número de catálogo • Katalognummer • Katalognummer • Αριθμός καταλόγου 	 <ul style="list-style-type: none"> • Consult Instructions for Use • Gebrauchsanleitung beachten • Consulter la notice d'utilisation • Consulte las instrucciones de uso • Fare riferimento alle Istruzioni per l'uso • Consulte as instruções de utilização • Se bruksanvisning före användande • Se brugsvejledningen • Συμβουλευθείτε τις οδηγίες χρήσεως

Símbolos de la Directiva 98/79/CE sobre productos sanitarios para diagnóstico in vitro

<p>BUF 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elution Buffer 1 • Elutionspuffer 1 • Tampon d'éluition 1 • Tampón de elución 1 • Tampone di eluizione 1 • Tampão de eluição 1 • Elueringsbuffert 1 • Elueringsbuffer 1 • Ρυθμιστικό Διάλυμα Εκλούσης 1 	<p>BUF 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elution Buffer 2 • Elutionspuffer 2 • Tampon d'éluition 2 • Tampón de elución 2 • Tampone di eluizione 2 • Tampão de eluição 2 • Elueringsbuffert 2 • Elueringsbuffer 2 • Ρυθμιστικό Διάλυμα Εκλούσης 2 	<p>WSH DIL SOLN</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wash/Diluent Solution • Wasch-/Verdünnungslösung • Solution de lavage/dilution • Solución de lavado/diluyente • Soluzione di lavaggio/diluizione • Solução de lavagem/diluyente • Tvätt-/spädningsvätska • Vaske-/fortyndingsreagens • Διάλυμα Έκπλυσης/Αραιώσης 	<p>ANLT CRTR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analytical Cartridge • Analytische Kartusche • Cartouche analytique • Cartucho de análisis • Cartuccia analitica • Coluna analítica • Analyskolonn • Analysekolonne • Αναλυτική μικροσπίλη
<p>DISK</p> <ul style="list-style-type: none"> • Floppy Diskette • Diskette • Disquette informatique • Disquette • Dischetto • Diskete • Diskett • Diskette • Δισκέτα 	<p>RESIN</p> <ul style="list-style-type: none"> • Resin • Harz • Résine • Resina • Resina • Resina • Resin • Resin • Ρητίνη 	<p>CAL DIL SET</p> <ul style="list-style-type: none"> • Calibrator/Diluent Set • Kalibrator-/Diluent-Set • Gamme étalon / diluant • Juego de calibradores/diluyente • Set del calibratore/diluyente • Conjunto calibrador/diluyente • Kalibrator/spädningsset • Kalibrator/fortyndingsset • Σετ βαθμονομητή/οραιωτικού μέσου 	<p>CAL SET</p> <ul style="list-style-type: none"> • Calibrator Set • Kalibratorset • Gamme étalon • Juego de calibradores • Set del calibratore • Conjunto calibrador • Kalibratorset • Kalibratorsæt • Σετ βαθμονομητών
<p>CAL 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Calibrator Level 1 • Kalibrator Level 1 • Étalon de niveau 1 • Calibrador Nivel 1 • Calibratore livello 1 • Calibrador Nivel 1 • Kalibrator, nivå 1 • Kalibrator niveau 1 • Βαθμονομητής Επίπεδο 1 	<p>CAL 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Calibrator Level 2 • Kalibrator Level 2 • Étalon de niveau 2 • Calibrador Nivel 2 • Calibratore livello 2 • Calibrador Nivel 2 • Kalibrator, nivå 2 • Kalibrator niveau 2 • Βαθμονομητής Επίπεδο 2 	<p>CAL DIL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Calibrator Diluent • Kalibratorverdünnungslösung • Diluant des étalons • Diluyente del calibrador • Diluente del calibratore • Diluente Calibrador • Spädningsvätska för kalibrator • Kalibratorfortynder • Αραιωτικό μέσο βαθμονομητή 	<p>RECON</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reconstitute with • Rekonstitution mit • Reconstituer avec • Reconstituir con • Ricostituire con • Reconstituir com • Rekonstituera med • Rekonstitueres med • Ανασύσταση με
<p>WB PRM</p> <ul style="list-style-type: none"> • Whole Blood Primer • Vollblut-Primer • Sang total de conditionnement • Cebador de sangre total • Primer di sangue intero • Iniciador de sangue total • Hæblodsprimer • Fuldblodsprimer • Εκκινητής Ολικού Αίματος 	<p>DI H₂O</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deionized Water • Deionisiertes Wasser • Eau déionisée • Agua desionizada • Acqua deionizzata • Água desionizada • Avjoniserat vatten • Deioniseret vand • Απιονισμένο νερό 	<p>SAMP VIAL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sample Vials • Probengefäße • Microtubes échantillons • Viales • Microprovette per campione • Frascos de amostras • Provrør • Prøvekopper • Φαλιδιά δείγματος 	<p>USE</p> <ul style="list-style-type: none"> • For use with • Zur Verwendung mit • À utiliser avec • Uso con • Da usarsi con • Para utilizar com • För användning med • Til anvendelse sammen med • Για χρήση με

Índice

	Página
Uso previsto.....	2
Resumen y descripción de la prueba	2
Principio de la prueba.....	3
Componentes del kit.....	3
Componentes adicionales suministrados por Bio-Rad.....	4
Componentes necesarios no suministrados por Bio-Rad.....	4
Precauciones y advertencias	4
Toma y manipulación de muestras	5
Preparación y almacenamiento de los reactivos	6
Signos de inestabilidad o deterioro de los reactivos	7
Procedimiento	8
Selección del método	8
Instalación de un nuevo lote de kit de reposición (disquete de Actualización del Kit)	8
Procedimiento de cebado del cartucho de análisis.....	8
Calibración	8
Serie rutinaria	9
Instalación de un kit de reactivos complementario.....	9
Certificación/trazabilidad frente a material y método de referencia	9
Requisitos del control de la calidad.....	10
Interpretación de resultados	10
Limitaciones del procedimiento	10
Rango de valores esperados.....	11
Características de funcionamiento	12
Precisión.....	12
Precisión en comparación.....	13
Linealidad/Recuperación.....	13
Sustancias interferentes	14
A _{1c} lábil.....	14
Muestras lipémicas	14
Ictericia	15
Hemoglobina F (HbF)	15
Hemoglobina carbamílada	15
Formato del informe de una muestra.....	17
Información sobre seguridad del producto	22
Información sobre marcas comerciales	22
Bibliografía	22

USO PREVISTO

Bio-Rad D-10™ Hemoglobina A_{1c} Program ha sido diseñado para la determinación porcentual de los niveles de hemoglobina A_{1c} en sangre humana utilizando la cromatografía líquida de alta resolución de intercambio iónico (HPLC). El programa ha sido diseñado para ser utilizado únicamente con el sistema "D-10 Hemoglobina Testing System" de Bio-Rad.

Para uso en diagnóstico in vitro.

RESUMEN Y DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA

La diabetes mellitus es una enfermedad que se caracteriza por hiperglicemia a causa de la incapacidad del organismo de utilizar la glucosa en la sangre para producir energía. En la diabetes Tipo 1, el páncreas no fabrica insulina y, por tanto, la glucosa en la sangre no puede entrar en las células para ser utilizada como energía. En la diabetes Tipo 2, el páncreas no fabrica suficiente insulina o el organismo es incapaz de utilizarla correctamente.¹ Las complicaciones de la diabetes, que afectan a los ojos, los riñones, los nervios y los grandes vasos sanguíneos (arterias) del corazón, el cerebro y las extremidades, son comunes a ambas formas de diabetes.² La diabetes mellitus afecta a más del 5% de la población mundial.

La terapia para la diabetes exige el mantenimiento a largo plazo de una glucemia que sea lo más cercana posible a la normal, a fin de reducir al mínimo el riesgo de complicaciones vasculares a largo plazo.^{3,4} Una simple medida de la glucemia en ayunas sirve de indicación del estado del paciente en las horas previas, pero puede no ser representativa del verdadero estado de la regulación de la glucemia.^{5,6} Un índice preciso de la glucemia media puede establecerse mediante la medida de los niveles de hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) cada dos o tres meses.^{3,5,6}

La glicohemoglobina HbA_{1c} se forma en dos pasos durante el proceso de glicosilación no enzimática de la hemoglobina A (HbA). El primer paso es la formación de una aldimina inestable (A_{1c} lábil o pre-A_{1c}) en una reacción reversible entre el grupo carbonilo de la glucosa y el N-terminal del aminoácido valina de la cadena β de hemoglobina. La formación de la HbA_{1c} lábil es directamente proporcional a la glucemia. Durante la circulación de los glóbulos rojos, parte de la HbA_{1c} lábil se transforma (Reagrupamiento de Amadori) en una cetoamina estable, HbA_{1c}.⁷

El nivel de HbA_{1c} es proporcional tanto a la concentración media de glucosa, como a la vida media de los glóbulos rojos en circulación. Por consiguiente, la medida de HbA_{1c} ha sido aceptada para el control clínico de la diabetes mediante supervisión rutinaria.⁷ Los métodos para determinar el nivel de HbA_{1c} incluyen la electroforesis, el inmunoensayo y la cromatografía.

El programa D-10 Hemoglobina A_{1c} Program está basado en la separación cromatográfica de HbA_{1c} en un cartucho de intercambio catiónico. La separación se optimiza para minimizar interferencias procedentes de variantes de la hemoglobina, A_{1c} lábil y hemoglobina carbamylada. Para obtener más información, consulte los apartados *Limitaciones del procedimiento* y *Características de funcionamiento*. El programa D-10 Hemoglobina A_{1c} Program ofrece también un muestreo automático a partir de tubo primario de sangre, seguido de la dilución de la muestra y un tiempo de análisis de tres minutos por muestra.

PRINCIPIO DE LA PRUEBA

El programa D-10 Hemogloblin A_{1c} Program utiliza principios de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) por intercambio iónico. Las muestras se diluyen automáticamente en D-10 y se inyectan en el cartucho de análisis. El D-10 crea un gradiente de tampones programado de fuerza iónica creciente en el cartucho, donde las hemoglobinas se separan en función de sus interacciones iónicas con el material del cartucho. Después, las hemoglobinas así separadas atraviesan la célula de flujo del fotómetro, donde se miden los cambios de absorbancia a 415 nm.

El software de D-10 procesa los datos reunidos en cada análisis. Se utilizan dos niveles de calibración para determinar cuantitativamente los valores de HbA_{1c}. Para cada muestra se genera un informe y un cromatograma. La zona de A_{1c} se calcula utilizando un algoritmo de Gauss modificado exponencialmente que excluye los picos de A_{1c} lábil y hemoglobina carbamylada de los picos de A_{1c}.

COMPONENTES DEL KIT

REF 220-0101, D-10 Hemogloblin A_{1c} Reorder Pack

Este kit de reposición contiene material suficiente para 400 pruebas:

REF	Descripción
220-0110*	Tampón de elución 1. Dos botellas con 2000 mL de tampón Bis-Tris/Fosfato, con pH 6,0. Contiene < 0,05% de azida sódica como conservante.
220-0111*	Tampón de elución 2. Una botella con 1000 mL de tampón Bis-Tris/Fosfato, con pH 6,7. Contiene < 0,05% de azida sódica como conservante.
220-0112*	Solución de lavado/diluyente. Una botella con 1600 mL de agua desionizada con < 0,05% de azida sódica como conservante.
220-0113*	Cartucho de análisis. Un cartucho de intercambio catiónico, 4,0 mm ID x 30 mm.
220-0115*	Disquete con los parámetros del programa D-10 Hemogloblin A _{1c} Program.
220-0118*	Juego de calibradores/diluyente. Juego compuesto por tres viales de Calibrador Nivel 1, tres viales de Calibrador Nivel 2 y una botella de diluyente del calibrador. Los viales de calibrador contienen hemolizado liofilizado de glóbulos rojos humanos con gentamicina, tobramicina y EDTA como conservantes. El volumen reconstituido es de 7 mL por vial. El diluyente del calibrador contiene 100 mL de agua desionizada con < 0,05% de azida sódica como conservante.
220-0148*	Cebador de sangre total. Cuatro viales de hemolizado liofilizado de glóbulos rojos humanos con gentamicina, tobramicina y EDTA como conservantes. El volumen reconstituido es de 1,0 mL por vial.
220-0149	Viales. 100 viales de polipropileno con tapas perforables de 1,5 mL. Papel térmico. Un rollo.

* Componentes no disponibles para venta por separado.

REF 220-0109, D-10 Hemoglobin A_{1c} Supplemental Reagent Pack

El kit de reactivos se utiliza como complemento al kit de reposición de D-10 Hemoglobin A_{1c} Reorder Pack y proporciona a los usuarios con bajo volumen de pruebas tampones y solución de lavado/diluyente para alcanzar las 400 pruebas.

REF	Descripción
220-0110*	Tampón de elución 1. Dos botellas con 2000 mL de tampón Bis-Tris/Fosfato, con pH 6,0. Contiene < 0,05% de azida sódica como conservante.
220-0111*	Tampón de elución 2. Una botella con 1000 mL de tampón Bis-Tris/Fosfato, con pH 6,7. Contiene < 0,05% de azida sódica como conservante.
220-0112*	Solución de lavado/diluyente. Una botella con 1600 mL de agua desionizada con < 0,05% de azida sódica como conservante.

* Componentes no disponibles para venta por separado.

NOTA: El programa D-10 calcula los niveles de tampón y de residuos suponiendo un volumen mensual de 200 o más pruebas y 4 o más muestras por serie. Los usuarios con bajo volumen de pruebas se quedarán sin tampones y llenarán el contenedor externo de residuos antes de que aparezcan los mensajes de aviso correspondientes. Compruebe visualmente los niveles del tampón y del contenedor de residuos antes de cada serie.

COMPONENTES ADICIONALES SUMINISTRADOS POR BIO-RAD

REF	Descripción
220-0297	Adaptador de viales, 10 x 1,5 mL
220-0375	Papel térmico para D-10, 10 rollos
740	Lyphochek® Diabetes Bi-level Control, 6 x 0,5 mL
120	Lyphochek® Hemoglobin A_{1c} Linearity Set (1 por cada uno de los 4 niveles), 4 x 0,5 mL

COMPONENTES NECESARIOS NO SUMINISTRADOS POR BIO-RAD

Descripción
Pipetas, 5 mL, 0,5 mL, 1 mL, 7 mL
Agua desionizada
Guantes desechables

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

1. Todo material de origen humano debe ser considerado potencialmente infeccioso y manipularse de acuerdo con los procedimientos habituales de seguridad biológica.
2. No fume, coma ni beba en las zonas donde se manipulen muestras de pacientes y reactivos del kit.
3. No pipetear con la boca.

4. Utilice equipo de protección al manipular todos los reactivos y las muestras y al manejar el sistema D-10.
5. Elimine todo material desechable de acuerdo con las normativas nacionales o locales vigentes sobre la gestión de residuos.
6. Algunos reactivos contienen azida sódica, que puede reaccionar con las cañerías de cobre o plomo y formar azidas metálicas explosivas. Tenga precaución al eliminar estos reactivos. Si se vierten por el sistema de cañerías, utilice gran cantidad de agua para evitar la acumulación de azidas.
7. Se debe considerar el material de desecho que contenga muestras de pacientes o productos biológicos un riesgo biológico al ser eliminado o tratado.
8. Los reactivos químicos deben manejarse de acuerdo con las prácticas de laboratorio correctas.
9. Consulte el apartado *Información sobre seguridad del producto* para obtener más información sobre seguridad y advertencias sobre los peligros químicos.
10. Limpie cualquier producto derramado inmediata y concienzudamente. Desinfecte la zona de cualquier vertido de material que presente un riesgo biológico. Elimine todo material contaminado de la manera adecuada.
11. No utilice el kit después de su fecha de caducidad. La fecha está impresa en la caja.
12. No intercambie tapones de viales o botellas; esto hace que los reactivos se contaminen entre sí.
13. Todas las unidades de sangre utilizadas en la fabricación de los calibradores y el cebador de sangre total se han analizado según métodos de análisis aceptados por la FDA (agencia estadounidense para alimentos y fármacos) y se ha determinado que no reaccionan contra VIH-1, VIH-2, hepatitis B (VHB), hepatitis C (VHC) y sífilis. Ningún método de análisis puede garantizar totalmente que los productos que contengan material de origen humano no contengan éstos u otros agentes infecciosos. De acuerdo con las prácticas de laboratorio correctas, todo material de origen humano se debe considerar potencialmente infeccioso para todos los agentes infecciosos, por tanto, manipule los calibradores y el cebador de sangre total con las mismas precauciones que las muestras de pacientes.
14. Es necesario respetar el protocolo indicado en este documento para garantizar el funcionamiento adecuado de este producto.
15. Nunca mezcle el contenido de distintas botellas del mismo reactivo. Si lo hace puede contaminar el reactivo y afectar al funcionamiento del producto.
16. Los tapones del calibrador y del vial del cebador contienen caucho natural seco.
17. No utilice el diluyente del calibrador para diluir previamente muestras de pacientes.

TOMA Y MANIPULACIÓN DE MUESTRAS

Tipo de muestra

Sangre.

Precauciones para la toma de muestras

Todo material de origen humano debe ser considerado potencialmente infeccioso y manipularse de acuerdo con los procedimientos habituales de seguridad biológica.

Aditivos y conservantes de las muestras

Las muestras de sangre deben tomarse en un tubo con vacío que contenga EDTA.

Almacenamiento de las muestras

Las muestras de sangre pueden almacenarse un máximo de 7 días a una temperatura entre 2 y 8 °C.

Preparación de las muestras

1. Antes del ensayo, permita que los tubos de muestra alcancen la temperatura ambiente (entre 15 y 30 °C). Las muestras permanecen estables a temperatura ambiente durante 3 días. No es necesario preparar la muestra. La mezcla no repercute en el valor de HbA_{1c} siempre que el área total se encuentre dentro del rango. Los tubos se introducen en la gradilla destinada a tal fin y se colocan en el D-10. Asegúrese de que los códigos de barras de las muestras estén mirando hacia la parte posterior del instrumento. Utilice las gradillas especiales para tubos de 12, 13 y 14 mm de diámetro. Retire todos los adaptadores de gradilla para tubos de 16 mm de diámetro. Pueden utilizarse tubos con una altura entre 75 y 100 mm.
2. Si la muestra se encuentra en un tipo o tamaño de tubo que no es el normal, o si hay menos de 2,0 mL de muestra en el tubo, es preciso diluirla previamente. Para hacerlo, introduzca con un pipeta 1,5 mL de una solución de lavado/diluyente en un vial de 1,5 mL etiquetado, y después 5 µL de la muestra de sangre. Tape el vial de la muestra y mézclela bien. Utilice un adaptador especial para viales de 1,5 mL.

Envío de las muestras

El envío de todas las muestras de origen humano debe hacerse de acuerdo con las normas nacionales e internacionales de transporte.

PREPARACIÓN Y ALMACENAMIENTO DE LOS REACTIVOS

Consulte la asignación de valores y los rangos en el prospecto incluido en el actual lote de calibradores y controles. Cuando cambie a un lote distinto de reactivos y/o cartuchos, deberá instalar los parámetros del correspondiente disquete para garantizar el funcionamiento óptimo del programa.

Para instalar o cambiar los tampones de elución, la solución de lavado/diluyente y el cartucho de análisis, siga los procedimientos que se indican en el *capítulo 4* del *Manual de funcionamiento de D-10*.

Tampones de elución y solución de lavado/diluyente

1. Deje que los tampones de elución y la solución de lavado/diluyente alcancen la temperatura ambiente (entre 15 y 30 °C) antes de llevar a cabo el ensayo. Mezcle el contenido de cada botella invirtiéndola con suavidad antes de la instalación.
2. Los tampones de elución y la solución de lavado/diluyente permanecerán estables hasta la fecha de caducidad si se almacenan sin abrir entre 15 y 30 °C. Una vez abiertas las botellas, los reactivos permanecen estables durante 8 semanas si se almacenan a dicha temperatura.

3. Con cada nuevo kit de reposición, instale una botella de cada reactivo y siga el procedimiento que se detalla en el epígrafe *Instalación de un nuevo lote de kit de reposición*, bajo el apartado *Procedimiento*. Tras 200 inyecciones, instale una nueva botella del tampón de elución 1.
4. Restablezca el valor de nivel del tampón de elución 1 tras instalar este reactivo.
5. La solución de lavado/diluyente es intercambiable entre kits de reposición de distinto lote.

Cebador de sangre total

Use alícuotas nuevas de cebador de sangre total cuando instale un nuevo cartucho.

1. El cebador de sangre total permanecerá estable hasta la fecha de caducidad si se almacena sin abrir entre 2 y 8 °C.
2. Prepare el cebador de sangre total añadiendo al vial 1 mL de agua desionizada.
3. Agite con suavidad para disolver su contenido y garantizar que se resuspende completamente.
4. Déjelo reposar durante 10-15 minutos a una temperatura entre 15 y 30 °C.
5. Anote en la etiqueta la fecha de reconstitución. El cebador de sangre total reconstituido se mantiene estable durante 1 día si se almacena entre 2 y 8 °C.
6. El cebador es intercambiable entre lotes.

Calibradores de hemoglobina A_{1c}

Reconstituya y almacene los calibradores de HbA_{1c} como se indica en el *Prospecto del juego de calibradores/diluyente*.

Estándares extraídos

Este método HPLC no utiliza estándares extraídos.

Controles

Reconstituya y almacene los controles según indica el prospecto de la caja del fabricante.

Bio-Rad Lyphochek Diabetes Controls debe diluirse al 1:300 antes de realizar el análisis. Introduzca con una pipeta 1,5 mL de la solución de lavado/diluyente en un vial de 1,5 mL etiquetado, y después 5 µL del control reconstituido. Tape cada vial del control y mézclelo bien.

SIGNOS DE INESTABILIDAD O DETERIORO DE LOS REACTIVOS

Si los reactivos se han congelado durante el transporte, mezcle el contenido de cada botella invirtiéndola con suavidad antes de instalarla en el instrumento.

Almacene todos los reactivos a la temperatura indicada en la etiqueta y no los use después de la fecha de caducidad.

No emplee el material reconstituido (calibrador, cebador) después de la fecha de caducidad del reactivo reconstituido.

No utilice reactivos que muestren signos de decoloración, turbidez o precipitado.

No utilice ningún reactivo cuyo envase muestre señales de fuga.

No utilice el calibrador o el cebador de sangre total si el liofilizado es color marrón o el vial está roto. Si el material liofilizado contiene material insoluble, deséchelo y reconstituya un nuevo vial.

PROCEDIMIENTO

Selección del método

En la pantalla LOT INFO (Información sobre el lote):

- Pulse METHOD (Método) en la pantalla táctil.
- Seleccione el método deseado (HbA_{1c}).
- Pulse EXIT (Salir).
- Pulse YES (Sí) para confirmar el cambio de método.
- Pulse EXIT (Salir).
- El método seleccionado aparece indicado a la izquierda de la barra de estado.

No es necesario lavar el sistema salvo que esté instalando un nuevo lote de reactivos.

Instalación de un nuevo lote de kit de reposición (disquete de Actualización del Kit)

- Vaya a la pantalla LOT INFO.
- Pulse el botón UPDATE KIT (Actualización del kit).
- Coloque el disquete UPDATE KIT en la unidad A:\.
- Siga las instrucciones que aparecen en la pantalla para llevar a cabo el procedimiento de actualización del kit.
- Retire el disquete de la unidad A:\ cuando el procedimiento haya finalizado.

Procedimiento de cebado del cartucho de análisis

- Introduzca con una pipeta 1 mL de cebador de sangre total reconstituido en un vial. Coloque el vial en un adaptador de viales etiquetado con un código de barras de cebador (PRIME) y luego coloque el adaptador en la posición 1 de la gradilla.
- Inicie una serie. Al terminar, el cartucho estará listo para la calibración.

Calibración

La calibración debe efectuarse una vez, tras la instalación y el cebado de cada nuevo cartucho de análisis.

- Prepare las muestras como se indica en el apartado *Preparación de las muestras*.
- Coloque los calibradores y los controles en el D-10. Utilice los adaptadores especiales para viales de 1,5 mL con los calibradores y los controles. Los adaptadores deben tener códigos de barras que identifiquen el tipo de muestra.

Orden de las muestras con calibradores:

Nº de muestra	Reactivo	Adaptador
1	Calibrador HbA _{1c} , Nivel 1	CAL1
2	Calibrador HbA _{1c} , Nivel 2	CAL2
3	Control, Nivel 1	CTRL
4	Control, Nivel 2	CTRH
5-10	Muestras de pacientes	

NOTA: Los valores de analitos impresos en los informes del calibrador son los valores asignados al calibrador.

En caso de que produzca un error de calibración, los informes indicarán estos valores asignados, pero en la parte inferior del informe del calibrador se imprimirá "Calibration Failed" (fallo de calibración). Si NO se selecciona el valor de alerta "Stop if calibration fails" (Detener en caso de error de calibración) [véase el

D-10™ Hemoglobin A_{1c} Program

capítulo 2 del Manual de funcionamiento de D-10], la serie continuará, utilizando los factores de calibración de la anterior serie de calibración aceptable. Para resolución de problemas, consulte el capítulo 6 del Manual de funcionamiento de D-10.

Serie rutinaria

Una vez calibrado el cartucho, lleve a cabo la siguiente configuración de serie. Consulte los *requisitos del control de la calidad* para obtener más información sobre la frecuencia de control de muestras.

Orden de las muestras sin calibradores:

Nº de muestra	Reactivo
1	Control, Nivel 1
2	Control, Nivel 2
3–10	Muestras de pacientes

Instalación de un kit de reactivos complementario

- Al instalar reactivos del kit de reactivos complementario, el Tampón 1 y el Tampón 2 siempre deben utilizarse conjuntamente. No utilice nunca una botella de tampón del kit de reposición con otra del kit de reactivos complementario.
- El usuario deberá reiniciar el recuento de inyecciones del tampón cuando instale nuevas botellas. (Consulte el *apartado 2, Pantalla LOT INFO* del *Manual de funcionamiento de D-10*.)
- La información sobre lote y caducidad de la solución de lavado/diluyente y de los tampones debe introducirse manualmente en el sistema.
- Al instalar la segunda botella del Tampón 1, reinicie el recuento de inyecciones del Tampón 1.

Certificación/trazabilidad frente a material y método de referencia

El programa D-10 Hemoglobin A_{1c} Program ha sido certificado por el programa *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) por su trazabilidad documentada al método de referencia del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT). El objetivo de NGSP es normalizar los resultados de las pruebas de glicohemoglobina para que los resultados de los laboratorios clínicos sean comparables a los notificados por *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), que ha establecido la relación entre los valores medios de glucemia y el riesgo de complicaciones vasculares.⁸

El método de referencia aprobado por la IFCC se utiliza para asignar valores de la IFCC a los materiales de referencia secundarios. Estos materiales secundarios se utilizan para asignar valores a los calibradores del producto y determinar parámetros de calibración del producto utilizando la ecuación maestra de IFCC/NGSP.⁹

Ecuación maestra:

$$(\text{NGSP A}_{1c}) = 0,9148 (\text{IFCC A}_{1c}) + 2,152$$

$$(\text{IFCC A}_{1c}) = 1,093 (\text{NGSP A}_{1c}) - 2,350$$

La red del NSGP normaliza los valores del NSGP en relación con el DCCT y garantiza así su trazabilidad respecto a los resultados clínicos.

Para la conversión de unidades convencionales (% de hemoglobina total) en unidades de SI (proporción de hemoglobina total), multiplique el % de A_{1c} por 0,01.

Requisitos del control de la calidad

Para ajustarse a las prácticas de laboratorio correctas, una vez cada 24 horas deben incluirse en la serie muestras de control de diabéticos y no diabéticos. Es conveniente repetir la serie cuando no se obtienen los valores de control esperados.

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Tenga en cuenta las siguientes directrices para garantizar la obtención de resultados aceptables:

1. El D-10 ha pasado la calibración. Como referencia, en el *D-10 Hemoglobin A_{1c} Program Calibrator/Diluent Set Insert* se indican los rangos aceptables de pendiente e intersección.
2. El área total de cada análisis debe oscilar entre 1,0 y 4,0 millones de μ voltios x segundo. Si el área se encuentra fuera de este rango, los resultados no deben ser notificados.
3. Los picos se identifican correctamente. Como referencia, en el *D-10 Hemoglobin A_{1c} Analytical Cartridge Insert* se indican los intervalos de tiempo de retención.
4. Los valores de control de la calidad están dentro del rango.
5. Rango susceptible de ser informado: el rango susceptible de ser informado de HbA_{1c} en D-10 Hemoglobin A_{1c} Program abarca del 3,8% al 18,5%. Este rango se determinó en función de los datos presentados en *Características de funcionamiento*. En resumen, estos datos muestran la linealidad de D-10 Hemoglobin A_{1c} Program entre el 3,8% y el 18,5% de HbA_{1c}. Cuando los resultados no están dentro del rango susceptible de ser informado, el % de A_{1c} se señala con un asterisco (*) y no debe notificarse.

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

Dilución de la muestra

La concentración normal de hemoglobina total se corresponde con un área total de aproximadamente 2,5 millones de μ voltios x segundo. Se diluyeron muestras de sangre de pacientes con valores bajos, medios y altos hasta alcanzar áreas totales de 1,0 a 4,0 millones de μ voltios x segundo. Estas muestras se analizaron en D-10 Hemoglobin A_{1c} Program para confirmar que el área total no afecta al resultado. El rango recomendado oscila entre 1,0 y 4,0 millones de μ voltios x segundo.

Si el área de la muestra está fuera del rango esperado, prediluya manualmente la muestra siguiendo las directrices del apartado *Preparación de las muestras*.

Si el área de la muestra sigue fuera del rango esperado, se deberá volver a diluir la muestra hasta que esté dentro del rango de recuento de área total (entre 1,0 y 4,0 millones) y a ejecutar el programa.

NOTA: En algunas muestras con áreas totales y niveles de A_{1c} elevados (por ejemplo, 15% de A_{1c}, correspondiente a un área total de 4 millones), es posible que la elución del pico de hemoglobina A_{1c} se produzca fuera del intervalo de retención establecido. En estos casos, la muestra debe diluirse hasta alcanzar un área de 2,5 millones y volver a ejecutar el programa.

Supervivencia anómala de los glóbulos rojos

Las muestras de pacientes con anemia hemolítica mostrarán un descenso en los valores de hemoglobina glicada debido al menor tiempo de vida de los glóbulos rojos. Este efecto dependerá de la severidad de la anemia. Las muestras de pacientes con policitemia o que hayan sufrido una esplenectomía pueden mostrar valores más altos de hemoglobina glicada debido al tiempo de vida algo más largo de los glóbulos rojos.¹⁰

Variantes de hemoglobina

Los valores de HbA_{1c} determinados mediante el uso de D-10 Hemoglobina A_{1c} Program para muestras con hemoglobina S y las muestras del rango de diabéticos con hemoglobina C no mostraron una diferencia significativa desde el punto de vista clínico frente a los valores determinados por un método de afinidad al boronato homologado por el NGSP. Los resultados de muestras del rango de no diabéticos con hemoglobina C pueden ser menores a los esperados. En las ilustraciones 5 y 6 se muestran cromatogramas típicos de muestras con hemoglobina S y C. En las raras ocasiones en que se den formas homocigóticas (SS o CC), prácticamente no hay HbA presente; por lo tanto, no se puede determinar el valor de HbA_{1c}.

No se han evaluado otras variantes anormales de hemoglobina, incluidas HbG, HbH y Hb Wayne, en D-10 Hemoglobina A_{1c} Program. Para lograr una confirmación positiva de una variante de hemoglobina concreta, es necesario utilizar métodos de separación alternativos.

RANGO DE VALORES ESPERADOS

Rangos de hemoglobina A_{1c}¹¹

Los siguientes rangos de HbA_{1c} pueden utilizarse para interpretar resultados; no obstante, también deben tenerse en cuenta factores tales como la duración de la diabetes, el cumplimiento de la terapia y la edad del paciente para valorar el grado de control de la glucemia. Estos valores son para mujeres no embarazadas. La medida que debe tomarse depende de las circunstancias individuales de cada paciente. Entre estas medidas, se incluye mejorar su educación para el autocontrol de la diabetes, compartir este control con un grupo de diabéticos, remitirlo a un endocrinólogo, modificar la terapia farmacológica, iniciar o aumentar el auto-monitorización de la glucemia o ver más a menudo al paciente.

Hemoglobina A _{1c} (%)	Grado de control de glucosa
> 8	Deben tomarse medidas [†]
< 7	Objetivo [‡]
< 6	Nivel no diabético

[†] Elevado riesgo de desarrollar complicaciones a largo plazo como retinopatía, nefropatía, neuropatía y cardiopatía. La medida que debe tomarse depende de las circunstancias individuales de cada paciente.

[‡] Cierta riesgo de reacción hipoglucémica en diabetes Tipo 1. Algunos individuos con intolerancia a la glucosa y diabetes asintomática pueden mostrar niveles (elevados) de HbA_{1c} en esta zona.

Estimación de los valores medios de glucosa en plasma

El valor de HbA_{1c} puede proporcionar más información clínica si se utiliza para calcular los valores medios de glucosa en plasma durante los 60 días anteriores. Se analizaron los valores trimestrales de HbA_{1c} y los correspondientes perfiles de siete puntos de glucemia capilar obtenidos en DCCT para calcular la regresión lineal utilizada para estimar el valor medio de glucosa en plasma.¹²

Esta estimación no puede utilizarse con los métodos menos específicos (total de HbA₁ y total de hemoglobina glicada), ya que la correlación de las fracciones de HbA_{1a} y HbA_{1b} con el control de la glucosa a largo plazo es muy cuestionable. Además, se sabe que los productos de adición no glicosilados asociados a la insuficiencia renal, el alcoholismo, etc. incrementan las fracciones de HbA_{1a} y HbA_{1b}, por lo que elevan falsamente los resultados.¹³⁻¹⁵

Para estimar el valor medio de glucosa en plasma a partir del valor de HbA_{1c}, utilice la siguiente ecuación de regresión lineal:

$$\text{Estimación de valor medio de glucosa en plasma} = 35,6 (\% \text{HbA}_{1c}) - 77,3$$

HbA _{1c} (%)	Estimación de valor medio glucosa en plasma (mg/dL)
6,0	135
7,0*	170
9,0	240

*Objetivo de American Diabetes Association (ADA)

Rango de no diabéticos (normal)

Cada laboratorio debe determinar los valores de no diabéticos (normales) para ajustarse a las características de la población analizada.

El tercer estudio nacional sobre salud y nutrición (Third National Health and Nutrition Examination Survey) que se realizó en Estados Unidos incluyó sujetos de 20 o más años de edad con niveles normales de glucosa en plasma en ayunas y sin diagnóstico previo de diabetes. HbA_{1c} values were measured on the Bio-Rad DIAMAT™ System.

La media ponderada de HbA_{1c} para pacientes con niveles normales de glucosa en plasma en ayunas (n = 5.694) fue 5,17% con una desviación estándar de 0,45%. Los límites de confianza del 95% (media ± 2 desviación estándar) estuvieron entre el 4,27% y el 6,07% de HbA_{1c}.⁸

Dado que D-10 Hemoglobin A_{1c} Program está certificado por NGSP, este rango normal podría utilizarse como referencia hasta que el laboratorio haya analizado un número suficiente de muestras para determinar su propio rango normal y de diabéticos representativos de la población regional que analiza.

CARACTERÍSTICAS DE FUNCIONAMIENTO

Precisión

La precisión del programa D-10 Hemoglobin A_{1c} Program se evaluó en un estudio basado en la directriz EP5-T2 de NCCLS, "Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices" adaptada por el NGSP para su uso en la certificación de métodos de glicohemoglobina. En este estudio, se realizaron 40 series en 2 sistemas

D-10™ Hemoglobin A_{1c} Program

D-10 a lo largo de 20 días laborables. En cada serie, se analizaron por duplicado alícuotas de muestras normales y de diabéticos. Los resultados del estudio de precisión se resumen en la tabla 1.

	Paciente normal	Paciente diabético
Media (% de A _{1c})	6,0	10,3
En la misma serie (% CV)	0,81	0,48
Entre días (% CV)	2,66	1,81
Entre series (% CV)	2,35	1,65
Precisión total (% CV)	3,64	2,49

Tabla 1. Resultados del estudio de precisión.

Precisión en comparación

El programa D-10 Hemoglobin A_{1c} Program se comparó con el programa VARIANT™ II Hemoglobin A_{1c} Program. El estudio de comparación se realizó en 40 muestras de pacientes. Véase la ilustración 1.

pendiente = 0,9743
intersección = 0,3078
 $R^2 = 0,9945$

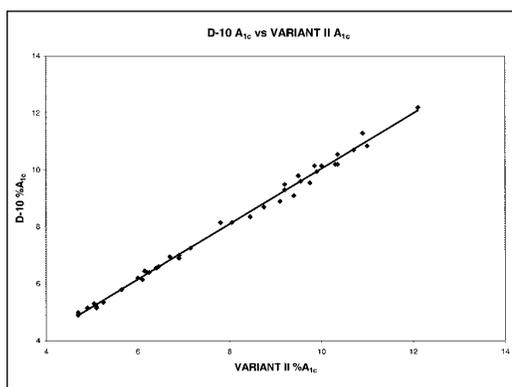


Figura 1. Correlación: D-10 Hemoglobin A_{1c} Program frente a VARIANT II Hemoglobin A_{1c} Program.

Linealidad/Recuperación

Para demostrar la linealidad de la medida de HbA_{1c} en D-10 Hemoglobin A_{1c} Program en todo el rango susceptible de ser informado, se obtuvo una muestra normal y otra diabética de HbA_{1c} de la manera siguiente:

- Normal:** La sangre de una muestra normal se complementó con el nivel 1 de Bio-Rad Lyphochek Hemoglobin A_{1c} Linearity Set para obtener un nivel relativo de HbA_{1c} del 3,8%.
- Diabético:** La sangre de una muestra de un paciente diabético se complementó con el nivel 4 de Bio-Rad Lyphochek Hemoglobin A_{1c} Linearity Set para obtener un nivel relativo de HbA_{1c} del 18,5%.

La muestra del paciente diabético se diluyó con la muestra normal en proporciones variables para obtener porcentajes relativos de HbA_{1c} concretos (porcentaje teórico de HbA_{1c}). Estas muestras diluidas se analizaron con el programa D-10 Hemoglobin A_{1c} Program (porcentaje observado de HbA_{1c}). La

recuperación porcentual se determinó dividiendo el porcentaje observado de HbA_{1c} por el porcentaje teórico y multiplicando el resultado por 100. En la tabla 2 se muestran los resultados del estudio de linealidad.

% de contribución		% teórico de HbA _{1c}	% observado de HbA _{1c}	% de recuperación
Normal	Diabético			
100	0	3,8	3,8	100
80	20	6,6	6,6	100
67	33	8,6	8,5	99
50	50	11,0	11,0	100
33	67	13,5	13,2	98
20	80	15,4	15,2	99
0	100	18,5	18,5	100

Tabla 2. Resultados del estudio de linealidad y recuperación.

Sustancias interferentes

A_{1c} lábil — Para analizar el nivel de interferencia, se dividieron los grupos de muestras de pacientes con niveles normales y diabéticos de A_{1c} en alícuotas. Estas alícuotas se complementaron añadiendo una solución de glucosa que dio como resultado una concentración de glucosa entre 200 y 700 mg/dL. Estas porciones alícuotas se incubaron durante tres horas para facilitar la formación de A_{1c} lábil. Los resultados de la tabla 3 indican que los niveles de A_{1c} lábil de hasta un 4% carecen de relevancia clínica para la determinación de A_{1c}.

Paciente normal		Paciente diabético	
% de A _{1c} lábil	% de A _{1c}	% de A _{1c} lábil	% de A _{1c}
1,3	6,0	1,7	9,8
4,0	6,1	4,6	9,7

Tabla 3. Resultados del estudio sobre la interferencia de A_{1c} lábil.

Muestras lipémicas — Se obtuvieron dos grupos de muestras de pacientes con niveles normales y diabéticos de A_{1c}. Se procedió al centrifugado de las muestras y se retiró de cada una de ellas la fracción de plasma. Se obtuvieron muestras de suero con valores de triglicéridos que oscilaron entre aproximadamente 100 y 6000 mg/dL. Después, se prepararon grupos de suero con las concentraciones de triglicéridos de la tabla 4. A continuación, se combinaron las porciones alícuotas de los glóbulos rojos de las muestras de pacientes normales y diabéticas con un volumen igual de las muestras de suero con concentraciones de triglicéridos y se analizaron por duplicado en D-10 Hemoglobina A_{1c} Program. Los

resultados demuestran que hasta 5680 mg/dL de triglicéridos carecen de relevancia clínica para la determinación de A_{1c}.

Niveles de triglicéridos (mg/dL)	Paciente normal % de A _{1c}	Paciente diabético % de A _{1c}
101	5,1	9,4
1500	5,0	9,7
3000	5,0	9,7
4500	5,0	9,7
5680	5,0	9,6

Tabla 4. Resultados del estudio sobre muestras lipémicas.

Ictericia — Para estudiar cómo afecta la ictericia a la medida del porcentaje de HbA_{1c} que lleva a cabo el programa D-10 Hemogloblin A_{1c} Program, se complementaron los grupos de muestras con niveles normales y diabéticos de A_{1c} con bilirrubina conjugada mediante la adición de una solución concentrada de 0,1 mg/mL a fin de alcanzar niveles de bilirrubina en sangre entre 0 y 20 mg/dL. Las muestras fueron analizadas en D-10 por duplicado.

Los resultados de la tabla 5 indican que las concentraciones de bilirrubina de hasta 20 mg/dL carecen de relevancia clínica para la medida de A_{1c}.

Concentración de bilirrubina (mg/dL)	Paciente normal % de A _{1c}	Paciente diabético % de A _{1c}
0	5,9	10,2
20	5,9	10,2

Tabla 5. Resultados del estudio en muestras ictericas.

Hemoglobina F (HbF) — Se dividieron dos grupos de muestras de pacientes con niveles normales y diabéticos de A_{1c} en alícuotas. A una porción alícuota de cada nivel se le añadió un 5 y 10% de hemoglobina F purificada. Los resultados de la tabla 6 indican que los niveles de HbF de hasta un 10% carecen de relevancia clínica para la determinación de A_{1c}.

Porcentaje de HbF añadida	Paciente normal % de A _{1c}	Paciente diabético % de A _{1c}
0	5,1	8,5
5	5,1	8,6
10	5,3	8,7

Tabla 6. Resultados del estudio sobre interferencia de la hemoglobina F.

Hemoglobina carbamylada — La insuficiencia renal puede provocar la subida de los niveles de hemoglobina carbamylada que se coeluye con la HbA_{1c} lábil. Para analizar el nivel de interferencia de la hemoglobina carbamylada, se dividieron los grupos de muestras de pacientes con niveles normales y diabéticos de A_{1c} en dos porciones alícuotas. Se incubó una alícuota de cada nivel con una solución

de 0,05 M de cianuro potásico hasta que el nivel de hemoglobina carbamylada aumentó en aproximadamente un 2%. Se analizaron las dos porciones alícuotas de cada nivel por duplicado en D-10 Hemoglobin A_{1c} Program. Los resultados de la tabla 7 indican que los niveles de hemoglobina carbamylada de hasta el 2% carecen de relevancia clínica para la determinación de A_{1c}.

Paciente normal		Paciente diabético	
% de Hb carbamylada	% de A _{1c}	% de Hb carbamylada	% de A _{1c}
0,0	5,0	0,0	9,6
2,0	4,9	2,2	9,2

Tabla 7. Resultados del estudio sobre interferencia de la hemoglobina carbamylada.

FORMATO DEL INFORME DE UNA MUESTRA

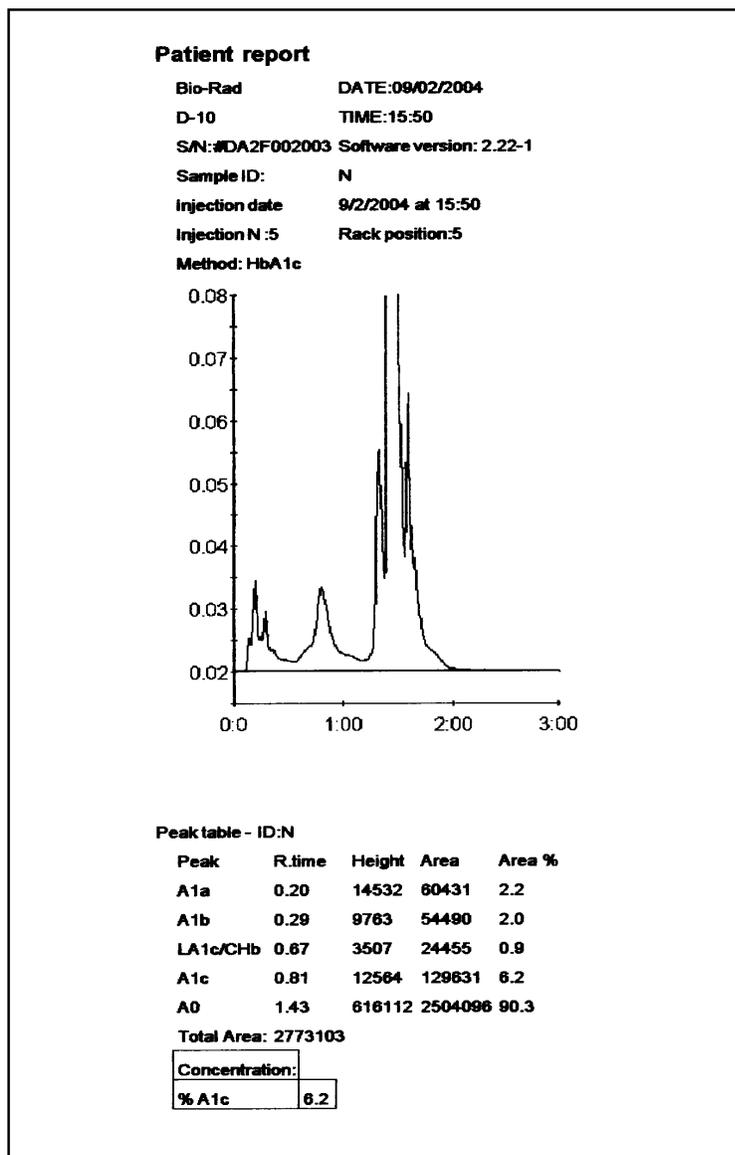


Figura 2. Muestra de individuo no diabético (normal).

FORMATO DEL INFORME DE UNA MUESTRA

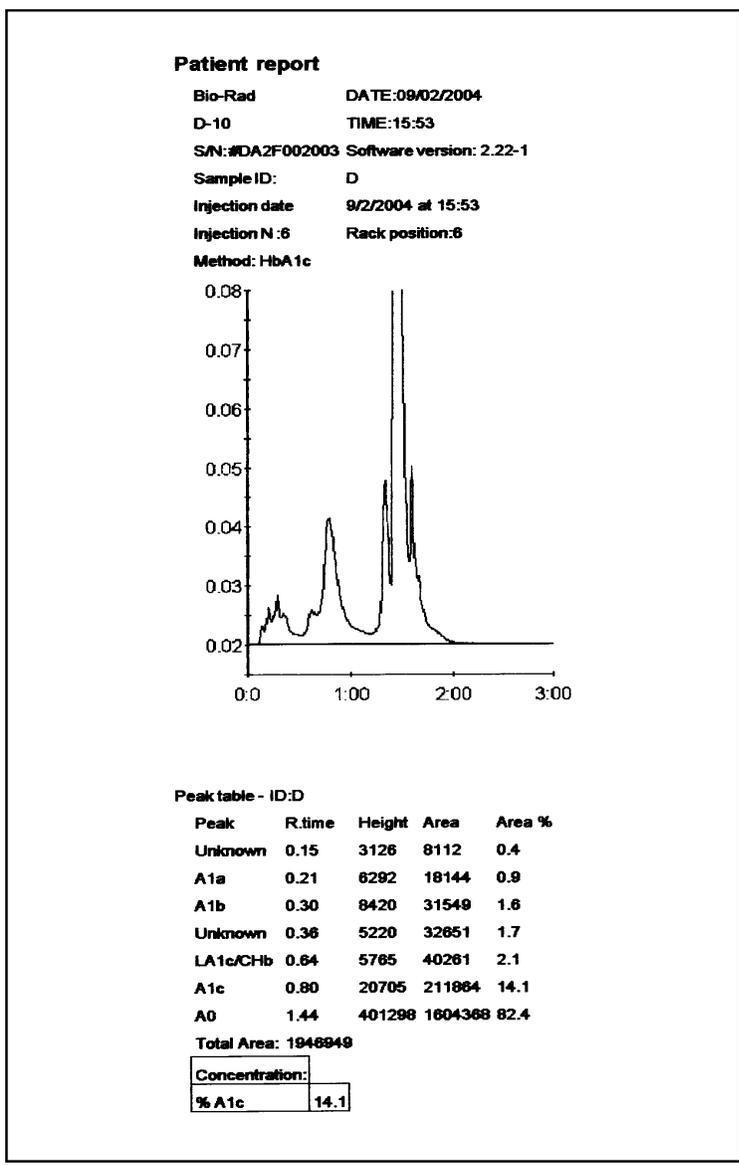


Figura 3. Muestra de diabético con un elevado nivel de HbA_{1c}.

FORMATO DEL INFORME DE UNA MUESTRA

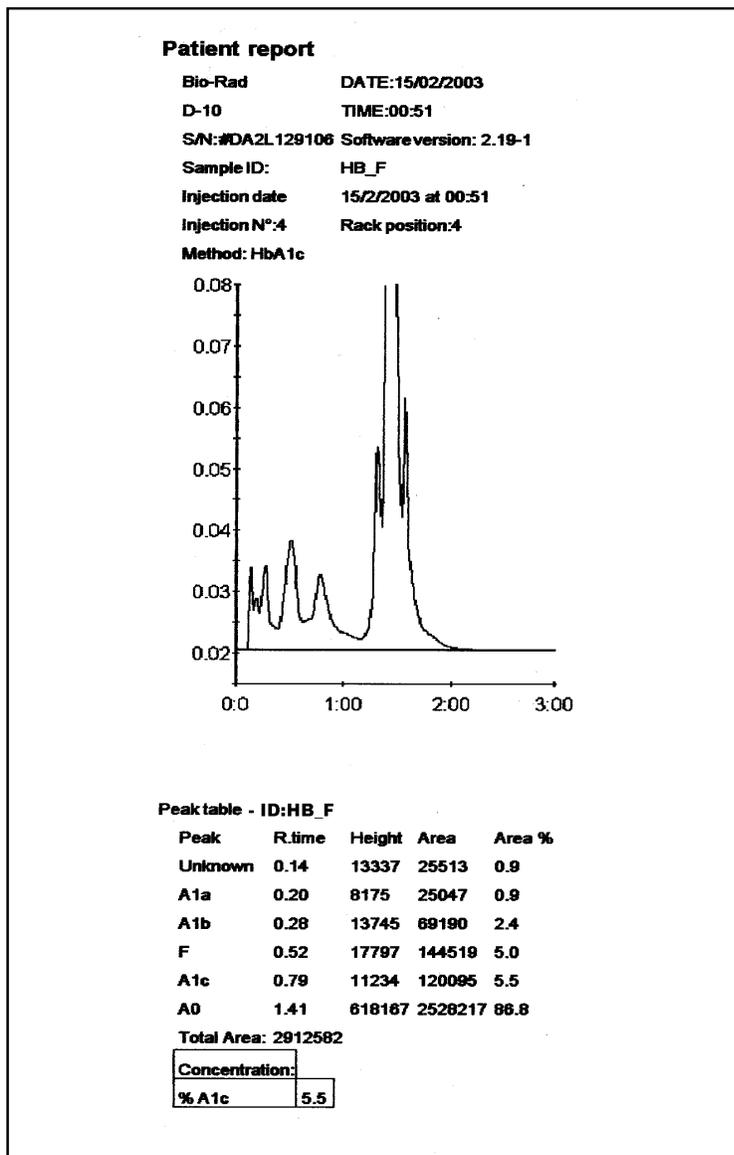


Figura 4. Muestra de paciente con un elevado nivel de HbF.

FORMATO DEL INFORME DE UNA MUESTRA

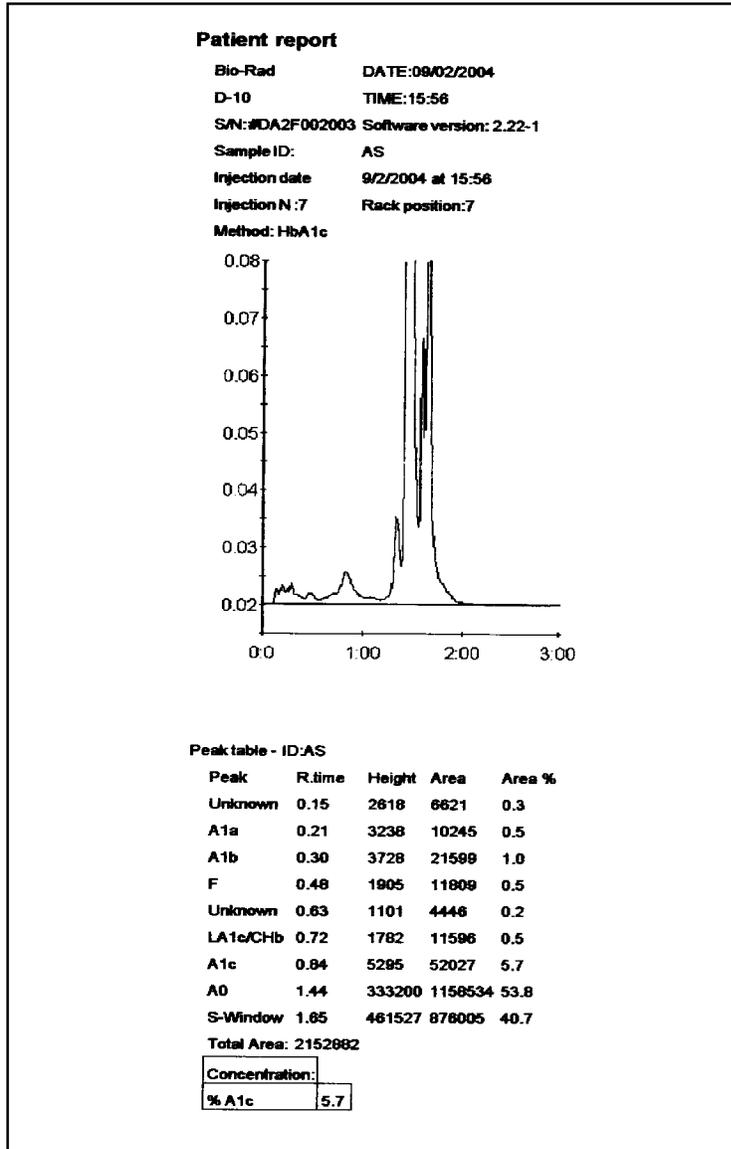


Figura 5. Muestra de paciente con hemoglobina S o drepanocitos (AS).

FORMATO DEL INFORME DE UNA MUESTRA

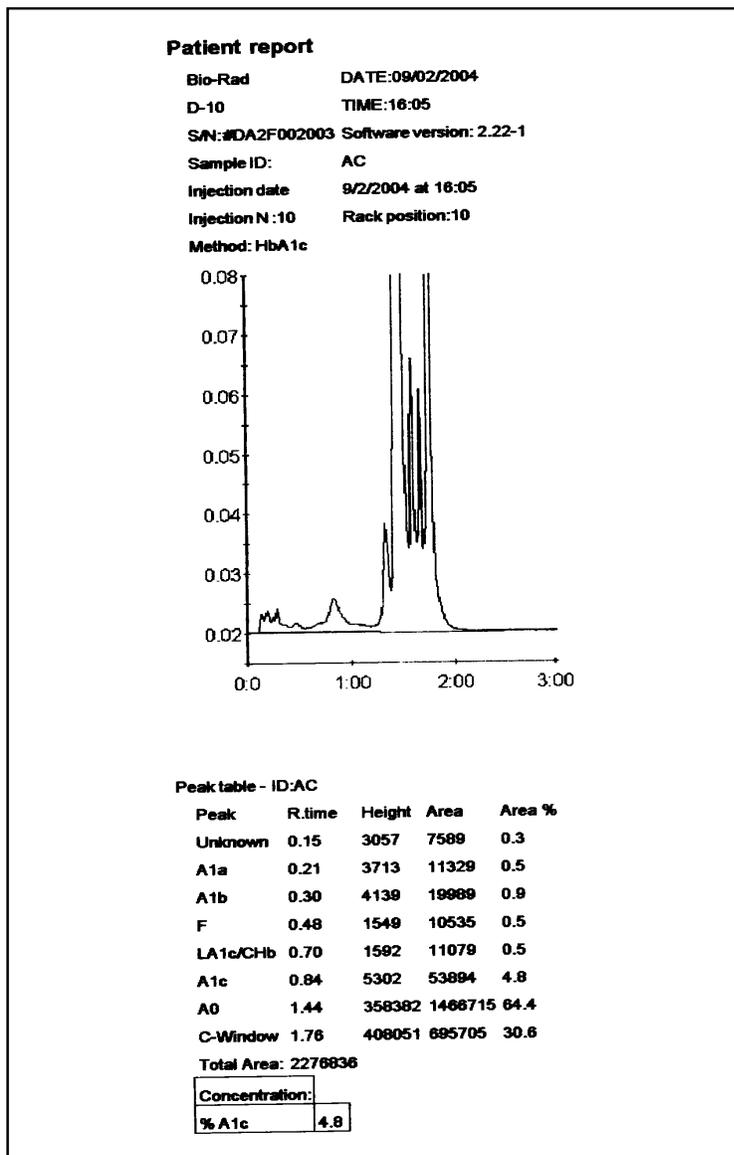


Figura 6. Muestra de paciente con hemoglobina C (AC).

INFORMACIÓN SOBRE SEGURIDAD DEL PRODUCTO

Cebador de sangre total y Calibrador 1 y 2 de Hemoglobina A_{1c}

ADVERTENCIA: Las autoridades del estado de California advierten que estos productos contienen una sustancia química que produce defectos congénitos u otras lesiones reproductivas. Contiene <0,1% de sulfato de gentamicina y <0,1% de tobramicina.

INFORMACIÓN SOBRE MARCAS COMERCIALES

D-10, DIAMAT y VARIANT II son marcas comerciales de Bio-Rad Laboratories, Inc.

Lyphochek es marca registrada de Bio-Rad Laboratories, Inc.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association Home Page. <http://www.diabetes.org> (accessed Jan 2003).
2. *Diabetes in the 1980's Challenges for the Future: Report of the National Diabetes Advisory Board*; NIH Publication No.82-2143; U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health: Washington, DC, 1982.
3. Forsham, P. H. Diabetes Mellitus: A Rational Plan for Management. *Postgrad. Med.* **1982**, *71*, 139-154.
4. Hollander, P. The Case for Tight Control in Diabetes. *Postgrad. Med.* **1984**, *75*, 80-87.
5. Baynes, J. W.; Bunn, H. F.; Goldstein, D.; Harris, M.; Martin, D. B.; Peterson, C.; Winterhalter, K. National Diabetes Data Group: Report of the Expert Committee on Glycosylated Hemoglobin. *Diabetes Care* **1984**, *7*, 602-606.
6. Nathan, D. M.; Singer, D. E.; Hurxthal, K.; Goodson, J. D. The Clinical Information Value of the Glycosylated Hemoglobin Assay. *N. Engl. J. Med.* **1984**, *310*, 341-346.
7. Mayer, T. K.; Freedman, Z. R. Protein Glycosylation in Diabetes Mellitus: A Review of Laboratory Measurements and of Their Clinical Utility. *Clin. Chim. Acta* **1983**, *127*, 147-184.
8. Rohlfing, C. L.; Little, R. R.; Wiedmeyer, H. M.; England, J. D.; Madsen, R.; Harris, M. I.; Flegal, K. M.; Eberhardt, M. S.; Goldstein, D. E. Use of GHb (HbA_{1c}) in Screening for Undiagnosed Diabetes in the U.S. Population. *Diabetes Care* **2000**, *23*, 187-191.
9. Procedure Manual - IFCC Network of Reference Laboratories for HbA_{1c}. Dr. Cas Weykamp, IFCC Network Coordinator, c.w.veykamp@skbwinterswijk.nl, website: www.ifcchba1c.com
10. Panzer, S.; Kronik, G.; Lechner, K.; Bettelheim, P.; Neumann, E.; Dudczak, R. Glycosylated Hemoglobins (GHb): An Index of Red Cell Survival. *Blood* **1982**, *59*, 1348-1350.
11. American Diabetes Association. Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* **2001**, *24* (Suppl. 1), 33-43.
12. Rohlfing, C. L.; Wiedmeyer, H. M.; Little, R. R.; England, J. D.; Tennill, A.; Goldstein, D. E. Defining the Relationship Between Plasma Glucose and HbA_{1c}. *Diabetes Care* **2002**, *25*, 275-278.
13. Little, R. R.; England, J. D.; Wiedmeyer, H. M.; Goldstein, D. E. Effects of Whole Blood Storage on Results for Glycosylated Hemoglobin as Measured by Ion-Exchange Chromatography, Affinity Chromatography, and Colorimetry. *Clin. Chem.* **1983**, *29*, 1113-1115.
14. Flückiger, R.; Harmon, W.; Meier, W.; Loo, S.; Gabbay, K. H. Hemoglobin Carbamylation in Uremia. *N. Engl. J. Med.* **1981**, *304*, 823-827.
15. Hoberman, H. D.; Chiodo, S. M. Elevation of the Hemoglobin A1 Fraction in Alcoholism. *Alcohol.: Clin. Exp. Res.* **1982**, *6*, 260-266.

D-10™ Hemoglobin A_{1c} Program

NOTAS:



NOTAS:

D-10™ Hemoglobin A_{1c} Program

NOTAS:

Asistencia técnica

Bio-Rad ofrece una línea telefónica gratuita de asistencia técnica las 24 horas del día, los 7 días de la semana. En Estados Unidos y Puerto Rico, llamen al teléfono gratuito 1-800-2BIORAD (224-6723).

Fuera de Estados Unidos, póngase en contacto con la correspondiente oficina regional de Bio-Rad.



**Bio-Rad
Laboratories**

Clinical Diagnostics Group

4000 Alfred Nobel Drive
Hercules, California 94547
Telephone (510) 724-7000
FAX (510) 741-5824
www.bio-rad.com

AUSTRALIA	Bio-Rad Laboratories Pty. Ltd., Unit 1 Block Y, 391 Park Road, Regents Park NSW 2143 Phone 61-2-9914-2800 • Telefax 61-2-9914-2888
AUSTRIA	Bio-Rad Laboratories Ges.m.b.H., Hummelgasse 88/3-6, A-1130 Vienna Phone 43-1-877-8901 • Telefax 43-1-876-5629
BELGIUM	Bio-Rad S.A.-N.V. Begoniastraat 5, B-9810 Nazareth Eke Phone 32-9-385-5511 • Telefax 32-9-385-6554
BRAZIL	Bio-Rad do Brasil, Rua dos Invalidos 212, 5 Andar, Lapa CEP 20231-020, Rio de Janeiro Phone 5521-3461-5202 • Telefax 5521-2224-6524
CANADA	Bio-Rad Laboratories, Ltd., 2403 Guenette Montreal, Québec H4R2E9 Phone 1-514-334-4372 • Telefax 1-514-334-4415
CZECH REPUBLIC	Bio-Rad spol. s.r.o., Nad ostrovem 1119/7, 147 00 Prague 4 Phone 420-2-41430532 • Telefax 420-2-41431642
CHINA	Bio-Rad China Limited, 18/FID Hai Li Building, No. 88 Da Pu Road, Shanghai 200023 Phone 86-21-63052255 • Telefax 86-21-53964775
DENMARK	Bio-Rad Laboratories, Generatorvej 8 C, 2730 Herlev Phone 45-4452-1000 • Telefax 45-4452-1001
FINLAND	Bio-Rad Laboratories, Pihatorma 1 A, FIN-02240 Espoo Phone 358-9-804-22-00 • Telefax 358-9-804-11-10
FRANCE	Bio-Rad S.A., 3 boulevard Raymond Poincaré 92430 Marnes-la-Coquette Phone 33-1-4795-6000 • Telefax 33-1-4741-9133
GERMANY	Bio-Rad Laboratories GmbH, Heidemannstrasse 164, D-80939 Munich Phone 49-89-318840 • Telefax 49-89-318-84100
HONG KONG	Bio-Rad Pacific Ltd., Unit 1101, 11/F, DCH Commercial Centre, 25 Westlands Road, Quarry Bay • Phone 852-2789-3300 • Telefax 852-2789-1257
INDIA	Bio-Rad Laboratories (India) Pte. Ltd., B&B1, Enkay Towers, Vanija Nikunj, Udhayog Vihar, Phase-V, Gurgaon, 122016 Haryana • Phone 91-124-6398112 • Telefax 91-124-6398115
ISRAEL	Bio-Rad Laboratories Ltd., 14 Homa Street, New Industrial Area, Rishon Le Zion 75655 Phone 972-3-9514127 • Telefax 972-3-9514129
ITALY	Bio-Rad Laboratories S.r.l., Via Cellini 18/A, 20090 Segrate, Milan Phone 39-02-216091 • Telefax 39-02-21609-398
JAPAN	Nippon Bio-Rad Laboratories, 7-18, Higashi-Nippori 5-chome, Arakawa-ku, Tokyo 116-0014 Phone 81-3-5811-6290 • Telefax 81-3-5811-6282
KOREA	Bio-Rad Korea Ltd., B1, Cambridge Building, 1461-15, Seocho-Dong, Seocho-Gu, Seoul, 137-070 • Phone 82-2-3473-4460 • Telefax 82-2-3472-7003
LATIN AMERICA	Bio-Rad Latin America, 14100 Palmetto Frontage Road, Suite 101, Miami Lakes, Florida 33016 Phone 305-894-5950 • Telefax 305-894-5960
MEXICO	Bio-Rad Laboratorios Mexico, S.A. de C.V., Adolfo Prieto No 1653, Colonia Del Valle, 03100 Mexico, D.F. • Phone 5255-5534-2552 • Telefax 5255-5524-5555
THE NETHERLANDS	Bio-Rad Laboratories BV, Fokkerstraat 10, 3905 KV Veenendaal Phone 31-318-540686 • Telefax 31-318-542216
NEW ZEALAND	Bio-Rad New Zealand, 189 Bush Road, Albany, Auckland Phone 64-9-415-2280 • Telefax 64-9-415-2284
NORWAY	Bio-Rad Laboratories, Johan Scharffenbergs vei 91, N-0694, Oslo Phone 47-23-38-41-30 • Telefax 47-23-38-41-39
POLAND	Bio-Rad Laboratories, Naklejska Str. 3, 01106 Warsaw Phone 48-22-331-99-99 • Telefax 48-22-331-99-98
PORTUGAL	Bio-Rad Laboratories, Rua do Entrepasto Industrial, 3-1º Esq., 2724 - 513, Amadora Phone 351-21-472-7700 • Telefax 351-21-472-7777
RUSSIA	Bio-Rad Laboratories Ltd., 37/A14 Leningradsky Pr., 125167 Moscow Phone 7-095-721-14-00 • Telefax 7-095-721-14-12
SINGAPORE	Bio-Rad Laboratories (Singapore) Pte. Ltd., 27 International Business Park, #01-02, 609924 • Phone 65-6415-3188 • Telefax 65-6415-3189
SOUTH AFRICA	Bio-Rad Laboratories (Pty) Ltd., 34 Bolton Road, Parkwood, Johannesburg 2193 Phone 27-11-442-85-08 • Telefax 27-11-442-85-25
SPAIN	Bio-Rad Laboratories S.A., Miniparc II, Edificio M. C/ Calendula 95, El Soto de la Moraleja, 28109 Madrid • Phone 34-91-590-5200 • Telefax 34-91-590-5211
SWEDEN	Bio-Rad Laboratories A.B., Vintergatan 1, Box 1097, S-172 22, Sundbyberg Phone 46-8-555-127-00 • Telefax 46-8-555-127-80
SWITZERLAND	Bio-Rad Laboratories, Nenzlingenweg 2, CH-4153 Reinach BL Phone 41-61-717-95-55 • Telefax 41-61-717-95-50
THAILAND	Bio-Rad Laboratories Ltd., 1st & 2nd Floor, Lumpini I Bldg., 239/2 Rajdamri Rd., Lumpini, Pathumwan, Bangkok 10330 • Phone 662-651-8311 • Telefax 662-651-8312
UNITED KINGDOM	Bio-Rad Laboratories Ltd., Bio-Rad House, Maylands Ave., Hemel Hempstead, Herts HP2 7TD Phone 44-208-328-2000 • Telefax 44-208-328-2550

Fecha de entrada en vigor: Diciembre de 2004