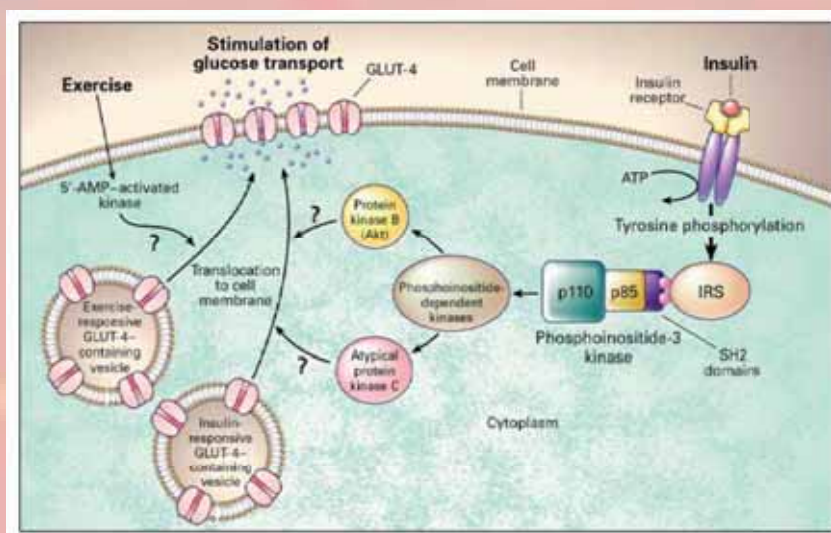




DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA MÉDICA
Y BIOLOGÍA MOLECULAR

IMPORTANCIA DE LA CALIDAD ANALÍTICA CON MÉTODO POCT PARA EL SEGUIMIENTO ESTRICTO DE LA GLUCEMIA CAPILAR



TESIS DOCTORAL

Doctorando:

Manuel Salvador Rodríguez Oliva

Directores de Tesis:

PROF. D. RAIMUNDO GOBERNA ORTIZ
PROF. D. VÍCTOR SÁNCHEZ MARGALET

Sevilla, 2010



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA MÉDICA
Y BIOLOGÍA MOLECULAR

IMPORTANCIA DE LA CALIDAD ANALÍTICA
CON MÉTODO POCT PARA EL SEGUIMIENTO
ESTRICTO DE LA GLUCEMIA CAPILAR

TESIS DOCTORAL
de
Manuel Salvador Rodríguez Oliva

Directores de Tesis

Prof. D. Raimundo Goberna Ortiz

Prof. D. Víctor Sánchez Margalet

Sevilla 2010



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA MÉDICA
Y BIOLOGÍA MOLECULAR**

IMPORTANCIA DE LA CALIDAD ANALÍTICA CON MÉTODO POCT PARA EL SEGUIMIENTO ESTRICTO DE LA GLUCEMIA CAPILAR

Trabajo realizado para optar al grado de doctor por el Licenciado
Manuel Salvador Rodríguez Oliva
Sevilla, 25 de marzo de 2010

VºBº por los Directores de Tesis

Fdo.: Prof. D. Raimundo Goberna Ortiz Fdo.: Prof. D. Víctor Sánchez Margalet

El doctorando

Fdo.: Manuel Salvador Rodríguez Oliva

A mi Kiriki...

A mis hijos: Olmo, Miguel, Andrés y Javier...

A mis padres...

“Es imposible aprender sobre lo que se cree saber”

Epicteto.

“Como tú, piedra pequeña,
como tú, guijarro humilde...”

León Felipe.

Agradecimientos

QUISIERA dedicar las primeras líneas a expresar mi más profundo agradecimiento a todas aquellas personas que de una forma u otra han contribuido a que se pudiera llevar a cabo este trabajo, sin su colaboración profesional o apoyo personal no hubiera sido posible. Lo que en un principio puede parecer lo más sencillo, "agradecer", creo que es lo que más se me atraganta, quizás por los años, son ya treinta, desarrollando mi labor profesional en nuestro Departamento de Bioquímica. Durante estos años han ido pasando muchas personas, cientos, de todas las categorías laborales, y dejando cada una de ellas algo de sí y marcándonos, aunque sea con un pequeño recuerdo; seguro que hay personas que se sienten parte de este trabajo y no están incluidas entre las mencionadas con nombre y apellidos, espero que no lo tomen como un gesto de indiferencia u olvido por mi parte, de todos he aprendido algo.

Agradecimientos para mis Directores de Tesis, al Prof. D. Raimundo Goberna, por todo el asesoramiento, apoyo y conocimientos proporcionados durante tantos años en el trabajo diario y posteriormente en la realización de esta Tesis; creo sinceramente que fue la primera persona que confió en la posibilidad de que este proyecto fuera posible y el que confió que yo podría ser la persona adecuada para realizarlo, sea extensivo este agradecimiento al Prof. D. Víctor Sánchez Margalet, un ratón difícil de encontrar, pero que siempre está cuando verdaderamente hace falta, por su cercanía y por brindarme su amistad.

A todos mis compañeros y compañeras que hoy seguimos compartiendo el trabajo, porque, a pesar del "duro esfuerzo", seguimos pasando juntos muchos momentos gratificantes y a los que por diferentes motivos ya no están con nosotros, en especial a mi Gorda Mari Félix, que seguro nos estará criticando desde el cielo con la risa cómplice de Jesús González, Juan Vivancos y Carmen Pérez.

A María del Pilar Carrascosa Salmoral y Catalina Sánchez Mora, becarias del proyecto, compañeras en el trabajo diario, asesoras infatigables y esas amigas que siempre debemos tener.

Al equipo directivo del Área Hospitalaria Virgen Macarena por poner a mi disposición todos los recursos técnicos y humanos disponibles.

A todos mis amigos ajenos al mundo hospitalario, su amistad me ayuda a desconectar del laboratorio y disfrutar de otros maravillosos momentos.

De forma especial, a todo el personal de Enfermería, gracias a su esfuerzo han conseguido convertir un proyecto en una realidad diaria.

A mi familia se lo debo todo, en ellos tengo la fuerza y el apoyo continuo e imprescindible para poder llevar a cabo este trabajo en particular y la vida en general. A mi Kiriki por ofrecerme siempre su ayuda y comprensión, por animarme a no tener miedo y a afrontar los retos por difíciles que pudieran parecer, por encontrar siempre una palabra de aliento y cariño, y por los momentos inolvidables que hemos vivido juntos, y los que nos quedan, que espero sean muchos. A mis padres, por darme lo mejor durante toda mi vida; a mis hijos Olmo, Miguel, Andrés y Javier y mis sobrinos; a mis hermanos Emilio, Mario, Fernando y María del Carmen; ellos siempre están ahí.

GRACIAS A TODOS.

**PARTE DE LOS RESULTADOS DE ESTA TESIS DOCTORAL HAN SIDO
PREVIAMENTE PUBLICADOS EN LAS SIGUIENTES
REVISTAS CIENTÍFICAS:**

An On-line Quality Control System For The Portable Glucose Meters In A 1200 Bed University Hospital.

Sánchez-Margalet V, Rodríguez-Oliva M, Sánchez-Pozo C, Fernández-Gallardo M, Goberna R.

Clinical Chemistry 2004; 50 (S6) A163,

Educational intervention together with an on-line quality control program achieves recommended analytical goals for bedside blood glucose monitoring in a 1200 bed university hospital.

Sánchez-Margalet V, Rodríguez-Oliva MS, Sánchez-Pozo C, Fernández-Gallardo MF, Goberna R.

Clinical Chemistry Laboratory Medicine 2005; 43 (8): 876-879.

Bed-side glucose monitoring in a Health Area comprising 2 hospitals and 3 specialized health centers achieve recommended analytical goals after educative intervention and implantation of an on-line quality control system.

Sánchez-Margalet V, Rodríguez-Oliva M, Fernández-Gallardo F, Goberna R.

Clinical Chemistry 2006; 52 (S6): A190.

Resultados de la implantación de un sistema de control de calidad para los glucómetros del Área Hospitalaria Virgen Macarena, con conexión *on-line* al Laboratorio de Bioquímica Clínica, durante el período 2003–2007.

Rodríguez-Oliva MS, Sánchez-Mora C, Carrascosa-Salmoral MP, Fernández-Gallardo MF, Sánchez-Margalet V, Goberna R.

Laboratorio Clínico 2008; 1(2): 48-53.

Improvement of glycemic control of diabetic patients from primary care by an educational intervention together with an on-line quality control system from the central laboratory of Clinical Biochemistry.

M. Rodríguez-Oliva, C. Sánchez-Mora, Sánchez-Margalet V, R. Goberna.

Clinical Chemistry 2009; 55 (S6): A101.

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Este trabajo ha sido financiado en parte, por los siguientes proyectos de investigación:

FIS de Evaluación Tecnológica del Instituto de Salud Carlos III N°. 02/10017. Evaluación de un sistema de control de calidad *on line* para los glucómetros del Hospital Universitario Virgen Macarena.

Investigador Principal: Raimundo Goberna.

Proyecto de Investigación de Excelencia 2005 / CTS-572 de la Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa. “La Hemoglobina glicosilada en el diagnóstico de la intolerancia a la glucosa (prediabetes) y el riesgo cardiovascular” Periodo de duración del proyecto: 2005-2008.

Investigador principal: Raimundo Goberna.

Proyecto becado por la Asociación Sanitaria Virgen Macarena (2006-09). Estudio de intervención tecnológica y educacional para la mejora del control glucémico de los pacientes diabéticos de una zona básica de salud.

Investigador Principal: Raimundo Goberna.

PREMIO

Parte de este trabajo ha sido premiado como mejor Comunicación Oral en el I Congreso Nacional del Laboratorio Clínico, celebrado en Sevilla del 17 al 20 de octubre de 2007 y organizado por las Sociedades Científicas AEBM, AEFA y SEQC.

Índice

Índice

ACRÓNIMOS	23
I. INTRODUCCIÓN	29
Prólogo	31
1.1. Diabetes Mellitus	35
1.1.1. Definición	35
1.1.2. Clasificación	35
1.1.2.1. Diabetes Mellitus tipo I	39
1.1.2.2. Diabetes idopática	40
1.1.2.3. Diabetes Mellitus tipo 2	41
1.1.2.4. Diabetes gestacional	42
1.1.3. Diagnóstico	46
1.1.3.1. Evolución histórica de los criterios diagnósticos	46
1.1.3.2. Criterios diagnósticos de la diabetes	48
1.1.3.3. Estrategia de diagnóstico precoz	52
1.1.3.4. Test de sobrecarga oral de glucosa: limitaciones	53
1.1.4. Epidemiología. Riesgo cardiovascular	54
1.1.4.1. Estudios epidemiológicos en España	60
1.1.4.2. Complicaciones en la Diabetes Mellitus	66
1.1.4.2.1. El DCCT y el desarrollo de las complicaciones	69
1.1.4.2.2. El Ensayo UKPDS	73
1.1.4.2.3. Tratamiento intensivo de la glucosa y sus implicaciones clínicas	75
1.1.5. Seguimiento y Control de la Diabetes Mellitus	81
1.1.5.1. Objetivos del tratamiento del paciente diabético	81
1.1.5.2. Monitorización clínica del control glucémico	84
1.1.5.2.1. HbA1c, objetivos y frecuencia de control	84
1.1.5.2.2. Automonitorización de la glucosa plasmática	87
1.1.5.2.3. Cuidado y control de la Diabetes en el Hospital	89
1.1.6. Educación Diabetológica	99

1.2. Point Of Care Testing	102
1.2.1. Generalidades	102
1.2.1.1. Concepto	105
1.2.1.2. Características	106
1.2.1.3. Ventajas e inconvenientes	108
1.2.1.4. Formación	110
1.2.1.5. Conectividad	112
1.2.2. Glucómetros	114
1.2.2.1. Repaso histórico	114
1.2.2.2. Situación actual	119
1.2.2.3. El control de calidad	121
II. OBJETIVOS	123
III. MATERIAL Y MÉTODOS	127
3.1. Material y equipos del laboratorio	129
3.1.1. Equipos de determinación de glucemias portátiles	129
3.1.1.1. Características	129
3.1.1.2. Tiras que utilizan la tecnología de biosensores	134
3.1.1.3. Controles de calidad	136
3.1.2. Sistema de gestión de datos QC Manager (Abbott®)	137
3.1.3. Material y equipos de laboratorio para la determinación de glucemia plasmática en el Departamento de Bioquímica	140
3.1.4. Material y equipos de laboratorio para la determinación de HbA1c	140
3.2. Métodos analíticos	142
3.2.1. Método utilizado para la determinación de Glucemia en el laboratorio	142
3.2.2. Método utilizado para el análisis de la situación previa	142
3.2.3. Método utilizado para la determinación de Glucemia POCT mediante biosensores	143
3.2.4. Método utilizado para la determinación de HbA1c	144
3.3. Plan de trabajo	148
3.3.1. Evaluación en los glucómetros sin conexión on-line con el laboratorio y sin control de calidad	148
3.3.2. Evaluación y seguimiento de los glucómetros con conexión <i>on line</i> al Laboratorio y el nuevo sistema de control de calidad	149
3.3.3. Formación: Supervisores, personal de enfermería	151

3.3.4. Estudio de intervención tecnológica y educativa desde el laboratorio del hospital para la mejora del control glucémico de los pacientes diabéticos en atención primaria	153
3.4. Método estadístico	159
IV. RESULTADOS	161
4.1. Resultados del Estudio realizado para el análisis de la situación previa (glucómetros sin control de calidad y sin conexión <i>on line</i>)	163
4.2. Resultados de la Evaluación metodológica de los glucómetros con conexión <i>on-line</i>	169
4.3. Resultados obtenidos con el nuevo sistema de control de calidad y conexión <i>on line</i> con el laboratorio, en los últimos años	173
4.4. Resultados obtenidos en el estudio de los pacientes diabéticos en atención primaria	188
V. DISCUSIÓN	193
VI. CONCLUSIONES	203
VII. BIBLIOGRAFÍA	207

Acrónimos

ACRÓNIMO**SIGNIFICADO**

AACC	Association American Clinical Chemistry.
AACE	American Association of Clinical Endocrinologists.
AC	Aseguramiento de la Calidad.
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes.
ACE	American College of Endocrinology.
ADA	American Diabetes Association.
ADAG	A1c Derived Average Glucose.
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation
AGS	Automonitoreo de glucosa en sangre.
AST	Alternative Site Testing.
AT	Ancillary Testing.
AVC	Accidente Vascular Cerebral.
BT	Bedside Testing.
BUN	Blood Urea Nitrogen.
Ca ⁺⁺	Calcio.
CC	Control de Calidad.
CDC	Centers for Disease Control and Prevention.
CK-MB	Creatin Kinasa isoenzima MB.
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute (Formerly NCCLS).
CV	Coefficiente de Variación.
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial.
DE	Desviación Estándar.
DECODE	Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe.
DG	Diabetes Gestacional.
DM	Diabetes Mellitus.
DM1	Diabetes Mellitus Tipo 1.
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2.
DPP	Diabetes Prevention Project.
DPPRG	Diabetes Prevention Program Research Group.
DRECA	Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en Andalucía.
DSME	Diabetes Self-Management Education.
DT	Decentralized Testing.
EASD	European Association for the Study of Diabetes.
ECV	Enfermedad Cardiovascular.
EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications.
EDPG	European Diabetes Policy Group.
EDTA	Ácido Etildiaminotetraacético.
EE.UU.	Estados Unidos de América.
ENT	Enfermedades No Transmisibles.

EPS	Educación para la Salud.
ERICE	Ecuación de Riesgo Cardiovascular Española.
FDA	Food and Drug Administration.
G.W.H.	Guideline Women's Health.
GAD	Glutamic Acid Decarboxilase.
GBA	Glucemia Basal Alterada.
GDM	Gestational Diabetes Mellitus.
GEDAPS	Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud.
GPM	Glucemia Plasmática Media.
HbA1c	Hemoglobina Glicosilada.
HCE	Historia Clínica Electrónica o informatizada.
HCO ₃	Bicarbonato.
HDL	High Density Lipoprotein.
HLA	Human Leukocyte Antigen.
HLA	Human Leukocyte Antigens.
HOMA	Homeostasis Model Assesment.
HPLC	High Performance Liquid Chromatography.
HTA	Hipertensión Arterial.
IAM	Infarto Agudo de Miocardio.
IC	Intervalo de Confianza.
IDF	International Diabetes Federation.
IFCC	International Federation Clinical Chemistry.
IG	Intolerancia a la Glucosa.
IGF	Impaired Fasting Glycaemia.
IGT	Impaired Glucose Tolerance.
IMC	Índice de Masa Corporal.
K ⁺	Potasio.
LDL	Low Density Lipoprotein.
Mg ⁺⁺	Magnesio.
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young.
Na ⁺	Sodio.
NACB	National Academy of Clinical Biochemistry.
NCCLS	The National Committee for Clinical Laboratory Standards.
NDDG	National Diabetes Data Group.
NGSP	National Glycohemoglobin Standarization Program.
NICE	National Institute for Clinical Excellence.
NPT	Near Patient Testing.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
PAS	Presión Arterial Sistólica.
pCO ₂	Presión parcial de carbónico.
PCR	Proteína C Reactiva.
PFT	Patient Focused Testing.
pH	Concentración de iones hidronio.
PLAP	Pruebas en el lugar de asistencia al paciente.
PNUD	Programa de Naciones Unidas para el Desarrollo.

pO ₂	Presión parcial de oxígeno.
POCT	Point Of Care Testing.
PT	Prothrombin Time.
PTT	Partial Thromboplastin Time.
QA	Quality Assurance.
QC	Quality Control.
REGICOR	REGistre GIroní del CORazón.
ROC	Receiver Operating Characteristic.
SAMFyC	Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria.
SD	Standard Deviation.
SED	Sociedad Española de Diabetes.
SEQC	Sociedad Española de Bioquímica Clínica.
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
SM	Síndrome Metabólico.
SMBG	Self – Monitoring of Blood Glucose.
SO	Saturación de oxígeno.
SOG	Sobrecarga Oral de Glucosa.
SRAS	Síndrome respiratorio agudo severo.
TAG	Tolerancia Anormal a la Glucosa.
TCO ₂	Dióxido de carbónico total.
TGC	Tight Glucose Control.
TIC	Tecnologías de la información y comunicación.
TTOG	Test de Tolerancia Oral a la Glucosa.
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study.
UNICEF	The United Nations Children's Fund.
VADT	Veteran Affairs Diabetes Trial.
VT	Value-added Testing.
WHO	World Health Organization.
WT	Waived Testing.

I. Introducción

1. Introducción

Prólogo.

El uso del control estricto de la glucemia está muy extendido en los protocolos hospitalarios, sobre todo en las unidades de cuidados críticos. Hay estudios que demuestran la mejoría de los pacientes, Van den Berghe demostró que el TGC (Tight Glucose Control) provocó la reducción de la mortalidad en una tercera parte de los pacientes de cuidados intensivos quirúrgicos (Van den Berghe G et al, 2001). Otros estudios también demostraron marcados y significativos beneficios en las tasas de infección y mortalidad, todos los protocolos de TGC tienen el objetivo de mantener el estricto control de la glucemia en pacientes en estado crítico (Wiener RS et al, 2008).

El incremento de la diabetes tipo 2 y el reconocimiento de que el logro de objetivos específicos sobre la glucemia puede reducir sustancialmente la morbilidad, han hecho que el tratamiento efectivo de la hiperglucemia sea considerado una de las principales prioridades en el manejo del paciente diabético (American Diabetes Association (ADA), 2008; European Diabetes Policy Group (EDPG), 1999; National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2002). Por otra parte las terapias dirigidas a otras características coincidentes, tales como dislipemia, hipertensión, obesidad, aumento de la coagulación sanguínea y resistencia a la insulina, también han sido objetivos importantes de la investigación y la terapia (Nathan DM. et al, 2009).

Mantener los niveles de glucemia lo más cerca posible de los valores de referencia ha demostrado en diabetes tipo 1, tener un poderoso efecto beneficioso sobre la evolución de la enfermedad, previniendo la aparición de complicaciones microvasculares específicas, incluyendo retinopatía, nefropatía y neuropatía, en el establecimiento de la diabetes tipo 1 (Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993; Reichard P. et al, 1993). En la diabetes tipo 2, las estrategias de

tratamiento más intensivo también han demostrado que sirven para reducir las complicaciones microvasculares (UKPDS 33, 1998; UKPDS 34, 1998; Ohkubo Y. et al, 1995).

La intervención intensiva sobre la glucemia y por lo tanto sobre los niveles de HbA1c consiguiente también han demostrado tener un efecto beneficioso en la reducción de las enfermedades cardiovasculares (ECV) y las complicaciones en la diabetes tipo 1 (DCCT/EDIC, 2003; DCCT/EDIC, 2005), sin embargo, los estudios actuales no han demostrado un efecto beneficioso de la terapia intensiva de la diabetes sobre las enfermedades cardiovasculares en la diabetes tipo 2 (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, 2008; The ADVANCE Collaborative Group, 2008; Abaira C et al, 2008).

El uso de medidores de glucosa en los hospitales se comenzó a extender al final de 1980 y su uso se convirtió en estándar de la atención hospitalaria, para el ajuste de dosis de insulina a mediados de 1990. Sin embargo, los alentadores resultados de los estudios TGC en la primera parte de esta década pueden proporcionar la primera evidencia de soporte basados en la prueba de glucosa para POCT (Point Of Care Testing) en pacientes hospitalizados. Considerando que las pruebas POCT son claramente necesarias si se llevaran a cabo protocolos TGC (las pruebas de laboratorio central serían demasiado lenta), la elección del dispositivo a utilizar para la prueba de glucosa en POCT se nos antoja fundamental. Aunque el diseño y especificaciones de los medidores de glucosa no se establecieron con el propósito de hacer el seguimiento y la toma de decisiones para la dosis de insulina en los protocolos de TGC (Boyd JC, et al, 2001).

El error admisible para el laboratorio central en la prueba de glucemia plasmática es de 10%; y en los medidores de glucosa, la FDA (Food and Drug

Administration) permite hasta un 20%, del mismo modo, el Consejo Nacional de Academia de Bioquímica Clínica (NACB) y de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda para el diagnóstico de la diabetes los métodos de laboratorio central y que no se utilicen los medidores de glucosa POCT.

Si un dispositivo no debe utilizarse para el diagnóstico, que depende de un único valor de corte, ¿cómo es posible disponer de las características de calidad necesarias que precisan los valores de corte que se utilizan en las decisiones para ajustar las dosis de insulina del paciente?, actualmente existe una total dependencia del resultado dado por los medidores de glucosa POCT a la hora de decidir el tratamiento en estos protocolos y de los resultados de los valores de glucosa en los pacientes. Creemos que es importante que en el futuro los medidores de glucosa utilizados en estos protocolos han de estar sujetos a los mismos requisitos reglamentarios que los métodos de laboratorio central (Kimberly MM et al, 2006; Scott MG et al, 2009). Los laboratorios y más concretamente las Unidades POCT de los mismos, tienen un reto importante en la evaluación, elección y control de Calidad de las nuevas tecnologías aplicables al seguimiento de la enfermedad en la asistencia directa al paciente. En nuestros centros del Área Hospitalaria Virgen Macarena, el error total en la imprecisión de los medidores de glucosa muestra un Coeficiente de Variación (CV) del 4 al 6 %. (Sánchez-Margalet V et al, 2005; Rodríguez-Oliva MS et al, 2008).

1.1. Diabetes Mellitus

1.1.1. Definición

La diabetes mellitus comprende un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por la aparición de hiperglucemia como consecuencia de un defecto en la secreción de insulina, y/o en la acción de ésta. El mantenimiento a largo plazo de la hiperglucemia se asocia con disfunción de numerosos órganos, especialmente los riñones, corazón, vasos sanguíneos, retina y nervios periféricos (American Diabetes Association, 2008).

En la etiología de la enfermedad están implicados multitud de procesos patogénicos, desde la destrucción de los islotes de células β pancreáticas causada por una agresión de carácter autoinmune, hasta una disfunción en la acción de la insulina debido a la resistencia a la acción de ésta por parte de los tejidos. La base del incorrecto metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas estriba en una deficiente acción de la insulina en los tejidos periféricos. Dicha deficiencia podrá provenir de una inadecuada secreción de la hormona, o de una disminución en la respuesta a ésta por parte de los tejidos motivada por interrupciones en uno o más puntos de las complejas vías de señalización de la acción de la insulina. No es infrecuente que en un paciente coexistan ambas anormalidades, resultando difícil establecer la causa primaria de la hiperglucemia resultante.

Los síntomas clásicos que acompañan a la hiperglucemia mantenida son la pérdida de peso, poliuria, polidipsia, polifagia. Además pueden ir acompañados de retraso en el crecimiento si se trata de un niño, y un aumento en la susceptibilidad a padecer cierto tipo de infecciones. Las consecuencias más graves de una diabetes mal controlada son la cetoacidosis y el síndrome hiperosmolar no cetósico.

Aunque la sintomatología aguda puede poner en peligro la vida del paciente diabético, las complicaciones a largo plazo son un verdadero problema sanitario. Entre estas se incluyen:

- La retinopatía. Es la primera causa de ceguera en el adulto en el mundo desarrollado.
- Nefropatía, que causa fallo renal.
- Neuropatía periférica, que puede desembocar en úlceras en pies y amputación de los mismos.
- Neuropatía autonómica, que cursa con sintomatología gastrointestinal, genitourinaria, cardiovascular y disfunción sexual.
- Elevada incidencia de enfermedad aterosclerótica cardiovascular, arterial periférica y cerebrovascular. La hipertensión, así como anomalías en el metabolismo de las lipoproteínas son hallazgos frecuentes en aquellos que padecen la enfermedad.

La gran mayoría de los casos de diabetes pueden ser clasificados dentro de dos categorías etiopatogénicas principales (la clasificación completa será presentada más adelante):

- La primera de las mencionadas categorías es la diabetes tipo 1 o insulino dependiente, que cursa con una ausencia absoluta de secreción insulínica.
- La segunda categoría, mucho más frecuente, la constituye la diabetes tipo 2, resultado de una combinación de resistencia a la insulina con una respuesta compensatoria inadecuada de dicha hormona. En ésta puede coexistir durante un largo periodo de tiempo un grado de hiperglucemia capaz de causar daños en los sistemas antes mencionados, con la ausencia total de síntomas.

La hiperglucemia puede variar a lo largo de la evolución de la enfermedad. El grado de la misma dependerá primordialmente de la evolución del proceso subyacente (Fig. 1).

Bajo el proceso de base puede existir una fase de hiperglucemia con o sin síntomas, o encontrarnos en una etapa en la cual dicha hiperglucemia no se ha producido aún. Un mismo proceso patológico puede causar una glucemia basal alterada (GBA, IGF en inglés) y/o una intolerancia a la glucosa (IG, IGT en inglés), sin cumplir los criterios diagnósticos de diabetes mellitus. Sin embargo, una gran proporción de personas que presenten estos rasgos metabólicos acabarán padeciendo una hiperglucemia sostenida con las consecuentes complicaciones a largo plazo (Abdul-Ghani, 2006)

En algunos individuos que padecen la enfermedad se puede llegar a un control óptimo de la glucemia mediante la reducción de peso, acompañada de ejercicio y/o antidiabéticos orales. Otros, sin embargo, precisarán de insulina para un correcto control metabólico, llegando a ser indispensable para su supervivencia en caso de que exista una destrucción masiva de los islotes de células β pancreáticos. El grado de hiperglucemia nos indica así la severidad del proceso y la necesidad del tratamiento con o sin insulina, pero no nos informa acerca de la naturaleza del proceso subyacente (Nathan DM. 2005).

La diabetes de tipo 2 es como una epidemia. Sus consecuencias a largo plazo se traducen en sufrimiento humano y enormes costos económicos, sin embargo, gran parte de la morbilidad asociada a largo plazo de las complicaciones microvasculares y neuropatías puede ser reducido sustancialmente por las intervenciones que alcanzan los niveles de glucosa cercana a los valores de referencia. A pesar de nuevas clases de medicamentos y las numerosas combinaciones que se han demostrado para reducir la

glucemia, la actual gestión no ha logrado alcanzar y mantener los niveles de glucemia con más probabilidades de proporcionar el estado óptimo de salud para las personas con diabetes. (Nathan DM. et al, 2009).

Etapas Tipos	NORMOGLUCEMIA	HIPERGLUCEMIA			
	Regulación de Glucemia Conservada	Glucemia Basal Alterada ó Intolerancia a la Glucosa	Diabetes Mellitus		
			Sin requerimiento de insulina	Con requerimiento de Insulina	
				Para Control	Para Supervivencia
Tipo 1					
Tipo 2					
Otros tipos					
Diabetes Gestacional					

Fig. 1. Tipos etiológicos de diabetes mellitus y sus etapas. Modificado de American Diabetes Association: “Diagnosis and classification of diabetes mellitus.” Diabetes Care, Volume 31, Supplement 1, Jan 2008.

1.1.2 Clasificación de la diabetes mellitus

La clasificación de un individuo dentro de un tipo de diabetes depende en muchas ocasiones de las circunstancias presentes en el momento del diagnóstico, existiendo diabéticos que pueden catalogarse dentro de más de una categoría. Así, por ejemplo, una mujer con diabetes gestacional (DG) puede continuar con su estado hiperglucémico tras el parto, circunstancia que si se prolonga en el tiempo la llevará a ser diagnosticada de diabetes tipo 2. De la misma manera, un paciente que ha adquirido una diabetes por la administración crónica de glucocorticoides puede volverse normoglucémica tras la suspensión del tratamiento, si bien puede volver a desarrollar la

enfermedad en el futuro tras episodios recurrentes. La clasificación de un individuo dentro de un tipo de diabetes dependerá de las circunstancias presentes en el momento del diagnóstico, existiendo diabéticos que pueden catalogarse dentro de más de una categoría. (Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus, 2003)

1.1.2.1. Diabetes mellitus tipo 1.

Esta forma de diabetes, que supone entre el 5-10% del total de casos de diabetes, puede denominarse también diabetes de comienzo juvenil. Resulta de la destrucción autoinmune de las células β pancreáticas. Los distintos marcadores de la destrucción inmune de las células β incluyen autoanticuerpos contra los islotes pancreáticos, contra la insulina, contra GAD65 (ácido glutámico descarboxilasa) y contra las tirosinfosfatasa IA-2 e IA-2- β (Pihoker et al, 2005). Uno o varios de estos autoanticuerpos se encuentran en el 85-90% de los individuos una vez se ha detectado la hiperglucemia en ayunas. Este tipo de diabetes presenta también una fuerte asociación al sistema HLA, sobre todo a los genes DQA y DQB, e influenciado por los DRB. Los alelos HLA-DR/DQ pueden funcionar tanto como alelos predisponentes como protectores.

La tasa de destrucción de células β es variable en este tipo de diabetes, siendo rápida en algunos individuos, generalmente niños de corta edad, y lenta en otros, generalmente adultos. En algunos pacientes, particularmente niños y adolescentes, suele debutar con una cetoacidosis. Otros presentan hiperglucemia en ayunas moderadamente elevada, que puede llegar a cetoacidosis tras a una infección u otra clase de estrés. Sin embargo otros, particularmente los adultos, pueden retener una función β residual

suficiente para prevenir la cetoacidosis durante muchos años. Estos individuos pueden llegar a depender de insulina exógena para sobrevivir, y tienen un riesgo considerable de padecer una cetoacidosis. En este punto de la enfermedad existe por tanto una casi nula secreción de insulina endógena, que se manifiesta por niveles séricos bajos o indetectables de péptido C. Como se ha comentado anteriormente, esta categoría de diabetes mellitus afecta en su mayoría a niños y adolescentes, si bien puede presentarse en cualquier momento de la vida.

La destrucción autoinmune de las células β se relaciona con predisposiciones genéticas múltiples y con factores ambientales diversos, si bien estos no han sido totalmente definidos hasta la fecha. A pesar de que los pacientes no suelen ser obesos, esta condición tampoco excluye el diagnóstico de diabetes tipo 1. No es infrecuente la coexistencia de otras enfermedades autoinmunes en pacientes aquejados de diabetes tipo 1, como pueden ser el vitíligo, la anemia perniciosa, miastenia gravis, enfermedad de Addison, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, hepatitis autoinmune o tiroiditis autoinmune (Kawasaki et al, 1994).

1.1.2.2. Diabetes Idiopática

En algunas formas de diabetes tipo 1 se desconoce la etiología. Es imposible detectar signo alguno de autoinmunidad, a pesar de que presentan una insulinopenia permanente y tendencia a la cetoacidosis. La mayoría de los pacientes que se encuentran dentro de esta categoría son de ascendencia africana o asiática. Suelen padecer cetoacidosis de manera episódica y muestran diversos grados de insulinopenia interepisódica. Se encuentra fuertemente ligada a la herencia, carece de evidencia de autoinmunidad contra las células β , y no se encuentra asociada a HLA.

1.1.2.3. Diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 supone alrededor del 90 % de los casos de diabetes (ADA, 2008) También denominada diabetes no insulino dependiente o diabetes del adulto, reúne individuos que presentan resistencia a la insulina, acompañada o no de una relativa deficiencia de insulina. En los comienzos de la enfermedad y en la mayoría de los casos a lo largo de la evolución de la misma, el paciente no precisa de administración de insulina exógena para sobrevivir. Muchos de los pacientes afectados de diabetes tipo 2 son obesos, obesidad que origina cierto grado de resistencia a la insulina. Aquellos pacientes que no entren dentro de la categoría de obesidad según los criterios tradicionales de peso (índice de masa corporal, IMC), pero padezcan sobrepeso, probablemente presenten también un incremento en los depósitos de grasa abdominal. La resistencia a la insulina puede mejorar mediante la pérdida de peso, así como con el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia. La cetoacidosis no es frecuente en este tipo de diabetes y cuando ocurre suele ir precedida de un episodio de estrés, tratándose normalmente de un proceso infeccioso. El principal problema de esta forma de diabetes es que en la gran mayoría de los casos permanece sin diagnosticar durante un largo periodo de tiempo, ya que la hiperglucemia se va instaurando gradualmente, sin que llegue a causar los clásicos síntomas de hiperglucemia asociados a la enfermedad. Esto hace que la existencia de complicaciones macro y microvasculares sea frecuente en el momento del diagnóstico (Spijkerman AM et al, 2003 y 2004).

A pesar de que en estadios iniciales de la enfermedad los niveles de insulina se encuentran dentro del rango de normalidad o elevados como mecanismo de compensación de la resistencia tisular a la acción de dicha hormona, ésta se torna después insuficiente para mantener unos niveles adecuados de glucemia. El riesgo de padecer diabetes tipo 2 aumenta con la edad, obesidad y la falta de ejercicio físico, entre

otros factores También es más frecuente en mujeres con antecedentes de diabetes gestacional. Su frecuencia varía entre diferentes grupos étnicos y razas, mostrando una fuerte predisposición genética, superando en este aspecto a la diabetes tipo 1. No obstante, el perfil poligénico de esta forma de diabetes es complejo y no se encuentra claramente definido.

1.1.2.4. Diabetes gestacional

La diabetes gestacional (DG) se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que se presenta por primera vez durante el embarazo. La DG complica aproximadamente un 4% de los embarazos, resultando un total de 16.000 anuales en nuestro país. El deterioro de la tolerancia a la glucosa ocurre normalmente durante el tercer trimestre de embarazo.

La DG aumenta el riesgo de diferentes complicaciones obstétricas como son: sufrimiento fetal, macrosomía, muerte intrauterina y problemas neonatales.

No debemos de olvidar que al cabo de 10 años entre un 30 y un 50 % presentan una diabetes tipo 2 establecida. (G.W.H., 2000; Jáñez M, 2002; Carrera M. et al, 2005; Buchanan TA. et al, 2005, ADA, 2008)

1.1.2.5. Otros tipos de diabetes mellitus

Existe una gran variedad de agentes etiológicos que pueden causar diabetes mellitus (Tabla 1). Entre ellos, un grupo de defectos genéticos que afectan a la célula del páncreas y que causan hiperglucemias a una edad generalmente anterior a los 25 años (diabetes tipo MODY). Otras anomalías genéticas afectan a la conversión de proinsulina a insulina, o a la acción de la misma, como consecuencia de la mutación del receptor de insulina. Enfermedades del páncreas exocrino, como pancreatitis crónica,

fibrosis quística, hemocromatosis o adenocarcinomas pancreáticos pueden también dañar a los islotes de células beta y tener como resultado una inadecuada secreción de insulina. A su vez, un gran número de endocrinopatías, infecciones y tratamientos farmacológicos frecuentes, como puede ser la administración de glucocorticoides, se relacionan con la aparición de diabetes mellitus.

Estudios recientes han planteado la relación entre factores genéticos y desarrollo de diabetes tipo2. Variantes en 11 genes (TCF7L2, PPARG, FTO, KCNJ11, NOTCH2, WFS1, CDKAL1, IGF2BP2, SLC30A8, JAZF1 y HHEX) se asociaron significativamente con el riesgo de diabetes tipo2, independientemente de los factores de riesgo clínicos, en 8 variantes de estos genes se asociaron con alteraciones de la función de las células beta, aunque tienen un efecto pequeño sobre la capacidad para predecir el futuro desarrollo de la diabetes. (Lyssenko V. et al, 2008; Meigs JB et al, 2008).

Clasificación etiológica de la diabetes mellitus

I. Diabetes tipo 1:

- a) Autoinmune.
- b) Idiopática.

II. Diabetes tipo 2.

III. Otros tipos específicos de diabetes mellitus:

A) Defectos genéticos de la función de la célula :

1. Cromosoma 12, HNF-1 (MODY 3).
2. Cromosoma 7, glucoquinasa (MODY 2).
3. Cromosoma 20, HNF - 4 (MODY 1).
4. Cromosoma 13, factor promotor de insulina -1 (IPF-1) (MODY 4).
5. Cromosoma 17, HNF - 1 (MODY 5).
6. Cromosoma 2, *NeuroDI* (MODY 6).
7. ADN mitocondrial.
8. Otros.

B) Defectos genéticos de la acción de la insulina:

1. Resistencia a la insulina tipo A.
2. Leprechaunismo o síndrome de Donohue.
3. Síndrome de Rabson-Mendenhall.
4. Diabetes lipoatrófica.
5. Otros.

C) Enfermedades del páncreas exocrino:

1. Pancreatitis.
2. Pancreatectomía / traumatismo.
3. Neoplasia.
4. Fibrosis quística.
5. Hemocromatosis.
6. Pancreatopatía fibrocalculosa.
7. Otras.

D) Endocrinopatías:

1. Acromegalia.
2. Síndrome de Cushing.
3. Glucagonoma.
4. Feocromocitoma.
5. Hipertiroidismo.
6. Somastatinoma.
7. Aldosteronoma.
8. Otras.

E) Inducida por fármacos o sustancias químicas:

1. Vacor.
2. Pentamidina.
3. Ácido nicotínico.
4. Glucocorticoides.
5. Hormona tiroidea.

6. Diazóxido.
7. Agonistas -adrenérgicos.
8. Tiazidas.
9. Dilantin (Fenitoína).
10. -interferón.
11. Otros.

F) Infecciones:

1. Rubeola congénita.
2. Citomegalovirus.
3. Otras.

G) Formas no comunes de diabetes autoinmune:

1. Síndrome de "stiff-man".
2. Anticuerpos anti-receptor de insulina.
3. Otras.

H) Otros síndromes genéticos asociados a diabetes mellitus:

1. Síndrome de Down.
2. Síndrome de Klinefelter.
3. Síndrome de Turner.
4. Síndrome de Wolfram.
5. Ataxia de Friedreich.
6. Corea de Huntington.
7. Síndrome de Laurence-Moon-Beidl.
8. Distrofia miotónica.
9. Porfiria.
10. Síndrome de Prader-Willi.
11. Otros.

IV. Diabetes Mellitus gestacional (GDM)

Tabla 1: Clasificación de la diabetes mellitus. Tomado de American Diabetes Association: "Diagnosis and classification of diabetes mellitus." Diabetes Care, Volume 31, Supplement 1, Jan 2008.

1.1.3. Diagnóstico

1.1.3.1. Evolución histórica de los criterios diagnósticos

Antes de 1979 existían al menos seis grupos de criterios distintos para diagnosticar diabetes (Valleron et al, 1975). Así, un individuo podía ser diagnosticado de diabetes por uno o varios grupos de criterios pero no por los demás. La prevalencia podía variar dependiendo del grupo de criterios utilizados. En 1979, el National Diabetes Data Group (NDDG), estableció los criterios únicos para el diagnóstico de diabetes (National Diabetes Data Group, 1979). Para seleccionar dichos criterios se basó en tres estudios prospectivos (Jarrett, 1976; Sayegh, 1979; Pettitt et al, 1980) que relacionaban la aparición de retinopatía, complicación microvascular considerada como específica de la enfermedad, con las cifras de glucemia de sujetos a los que se les había realizado una sobrecarga oral con 75 g de glucosa. Un total de 1213 pacientes fueron seguidos durante un intervalo de tiempo de 3 a 8 años tras la SOG. Sólo 77 individuos desarrollaron retinopatía diabética, y realmente no se concluyó si su estado metabólico había sufrido empeoramiento o no. Pues bien, basándose en las cifras de glucemia de estos 77 individuos, el NDDG propuso una cifra de glucemia basal de 140 mg/dl como punto de corte límite para el diagnóstico de diabetes, así como una cifra de glucemia post-sobrecarga de 200 mg/dl.

Casi veinte años después, a mediados de los años noventa, la ADA formó un comité de expertos con el objetivo de revisar los criterios existentes para el diagnóstico de diabetes (Expert Committee ADA, 1997). Uno de los objetivos que se marcó este comité de expertos fue el de encontrar unas cifras de glucemia basal y post-sobrecarga que fueran equivalentes para el diagnóstico de la enfermedad. Habían observado que si bien la mayoría de los individuos que presentaban una glucemia basal > 140 mg/dl tenían valores post-sobrecarga > 200 mg/dl, esto no era recíproco. Solo una pequeña

proporción de aquellos cuya sobrecarga fue patológica presentaban también valores patológicos de glucemia basal. Convinieron en no modificar la cifra de 200 mg/dl para el test de sobrecarga pues hubiese sido muy trasgresor, dada la cantidad de estudios epidemiológicos que utilizaban dicho punto de corte para diagnosticar diabetes. El punto de corte elegido entonces para el valor de glucemia basal que da una prevalencia equivalente y una curva ROC de similares características a las de 200 mg/dl para la SOG se encontraba entre 120 y 126 mg/dl. El comité de expertos de la ADA eligió entonces el valor de 126 mg/dl (7 mmol/L).

	1979	1997	2003	2010
Sociedad científica	NDDG	ADA	ADA	ADA
Basal	140	126	126	HbA _{1c} ≥6,5%
Post-SOG	200	200	200	
IG	140 - 200	140-200	140-200	5.7-6,5%
normalidad	< 140	< 110	< 100	
Comentarios	OMS acepta	Introducción de IFG. Desechan SOG. OMS desacuerdo	Rebajan IFG. OMS desacuerdo	OMS desacuerdo ¿?

Tabla 2: Evolución histórica de los criterios diagnósticos de diabetes mellitus. Los criterios actuales se encuentran descrito en la fila con fecha 2003, la fila fechada con 2010, corresponde a la última propuesta de la ADA (Position Statement. Criteria for the diagnosis of diabetes. Diabetes Care, Vol 33, Suppl 1, January 2010), en el que aglutina los criterios anteriores y añade la medición de HbA_{1c} como criterio en el diagnóstico y en la IG, actualmente se ha abierto un gran debate sobre el papel diagnóstico de la HbA_{1c}. (International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2009;32:1-8; Carson AP et al, 2009; Sabanayagam C et al, 2009; Vistisen D et al, 2009).

1.1.3.2. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus

Los criterios actuales recomendados por la Asociación Americana de Diabetes, (ADA, 2008) para el diagnóstico de diabetes mellitus son (Tabla 3):

- Presentar en cualquier momento del día una glucemia superior a 200 mg/dl, acompañada de los síntomas clásicos de diabetes.
- Presentar valores de glucemia ≥ 126 mg/dl en más de una ocasión tras un ayuno de al menos ocho horas.
- Presentar valores de glucemia ≥ 200 mg/dl a las 2 horas tras la realización de un test de sobrecarga oral con 75 g de glucosa.

Criterios diagnósticos de diabetes mellitus
1. Síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso) más glucemia independiente del ayuno ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l).
Ó
2. Glucemia ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l) tras un ayuno de al menos 8 horas.
Ó
3. Glucemia ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) a los 120' tras la realización de un test de sobrecarga oral con 75 g de glucosa.
Para llegar al diagnóstico de diabetes mellitus cualquier resultado positivo debe ser confirmado mediante la repetición de la prueba días después.

Tabla 3: Criterios diagnósticos de diabetes mellitus. Modificado de American Diabetes Association: "Diagnosis and classification of diabetes mellitus." Diabetes Care. 2007 Jan;30 Suppl 1:S42-7.

Podemos diagnosticar diabetes con dos pruebas:

- Medida de la glucemia en ayunas
- Test de tolerancia oral a la glucosa o se sobrecarga oral (SOG). Consiste en la determinación de la glucemia basal y la administración de 75 g de glucosa vía

oral tras un ayuno de al menos ocho horas y la posterior determinación de la glucemia a los 120' de la administración de la solución glucosada.

Tras la realización de ambas pruebas, nos encontramos ante las siguientes categorías glucémicas (Tabla 4):

- 1) Normoglucesmia: Se alcanza esta categoría si la glucemia en ayunas es inferior a 100 mg/dl.
- 2) Glucemia basal alterada (GBA): aquellos individuos que presentan una glucemia basal mayor a 100 mg/dl e inferior a 126 mg/dl. Además, en caso de que se les someta a un test de sobrecarga oral de glucosa (SOG), la glucemia a los 120' debe ser inferior a 140 mg/dl.
- 3) Intolerancia a la glucosa (IG): Aquellos individuos con glucemia basal inferior a 126 mg/dl y un test de SOG a los 120' entre 140 mg/dl y 199 mg/dl.
- 4) Diabetes mellitus: si la glucemia basal es ≥ 126 mg/dl o si tras el test de SOG a los 120' es ≥ 200 mg/dl.

Categoría	Glucemia	
	Basal (mg/dL)	120' (mg/dL)
Normoglucesmia	< 100	< 140
Glucemia Basal Alterada	100 – 125	< 140
Intolerancia a la glucosa	< 126	140 – 199
Diabetes Mellitus	≥ 126	≥ 200

Tabla 4: Categorías glucémicas tras la realización de una glucemia en ayunas y tras un test de SOG.

Aplicando los criterios diagnósticos recomendados por la ADA, existe un grupo de sujetos que sin llegar a presentar valores de glucemia basal o post-sobrecarga por encima del dintel para el diagnóstico de diabetes, presentan glucemias que no se ajustan a la normalidad. Estos son el grupo de glucemia basal alterada (GBA o IGF, impaired fasting glycaemia) e intolerancia a la glucosa (IG o IGT, impaired glucose tolerance):

- El primer grupo, GBA, se define por presentar una glucemia basal ≥ 100 mg/dl (5.6 mmol/l) y < 126 mg/dl (7 mmol/l).
- El grupo de intolerancia a la glucosa, IG, los valores de glucemia basal pueden ser normales o no, pero presenta valores de SOG ≥ 140 mg/dl (7.8 mmol/L) y < 200 mg/dl (11.1 mmol/l).

El término “prediabetes” se utiliza para denominar a aquellos sujetos incluidos dentro de estas dos categorías, pues presentan un riesgo relativamente alto de desarrollar diabetes en el futuro (Irons BK et al, 2004. Unwin N et al, 2002. Petersen JL et al, 2005). En ausencia de embarazo, estas dos categorías no son entidades clínicas propias, pero sí son factores de riesgo para el desarrollo de diabetes y enfermedad cardiovascular. Tanto la GBA como la IG se asocian con el síndrome metabólico, que incluye obesidad visceral abdominal, dislipemia, e hipertensión arterial (Nakagami T et al, 2006).

En ambos casos, es preciso confirmar el diagnóstico realizando una segunda determinación. GBA e IG confieren un riesgo cardiovascular aumentado, el cual es mayor en el caso de IG (Santaguida PL, 2005; Balion CM, 2007). Se ha demostrado que modificaciones en el estilo de vida (dieta, ejercicio y control de peso) reducen este riesgo y también la proporción de estos pacientes que evolucionan a diabetes (Li G, 2008; Kosaka K, 2005; DPPRG, 2002; Tuomilehto J, 2001; Erikson KF, 1998; Pan XR, 1997).

Existen ensayos clínicos en los que se ha demostrado que con el uso de fármacos (Metformina, Acarbosa y Rosiglitazona) también se consiguen beneficios parecidos, aunque en menor medida que con los cambios en el estilo de vida (Gerstein HC, 2008; DPPRG, 2002; Chiasson JL, 2002-3.). Por lo tanto el objetivo en estos pacientes es conseguir moderadas pérdidas de peso (5 al 10 % del peso corporal) y la realización de una actividad física moderada y de forma regular (30 minutos al día)(Mensink M et al, 2003. Chiasson JL et al, 2005, Alberti KG et al, 2007. Lindström J et al, 2003. Lindström J et al, 2006).

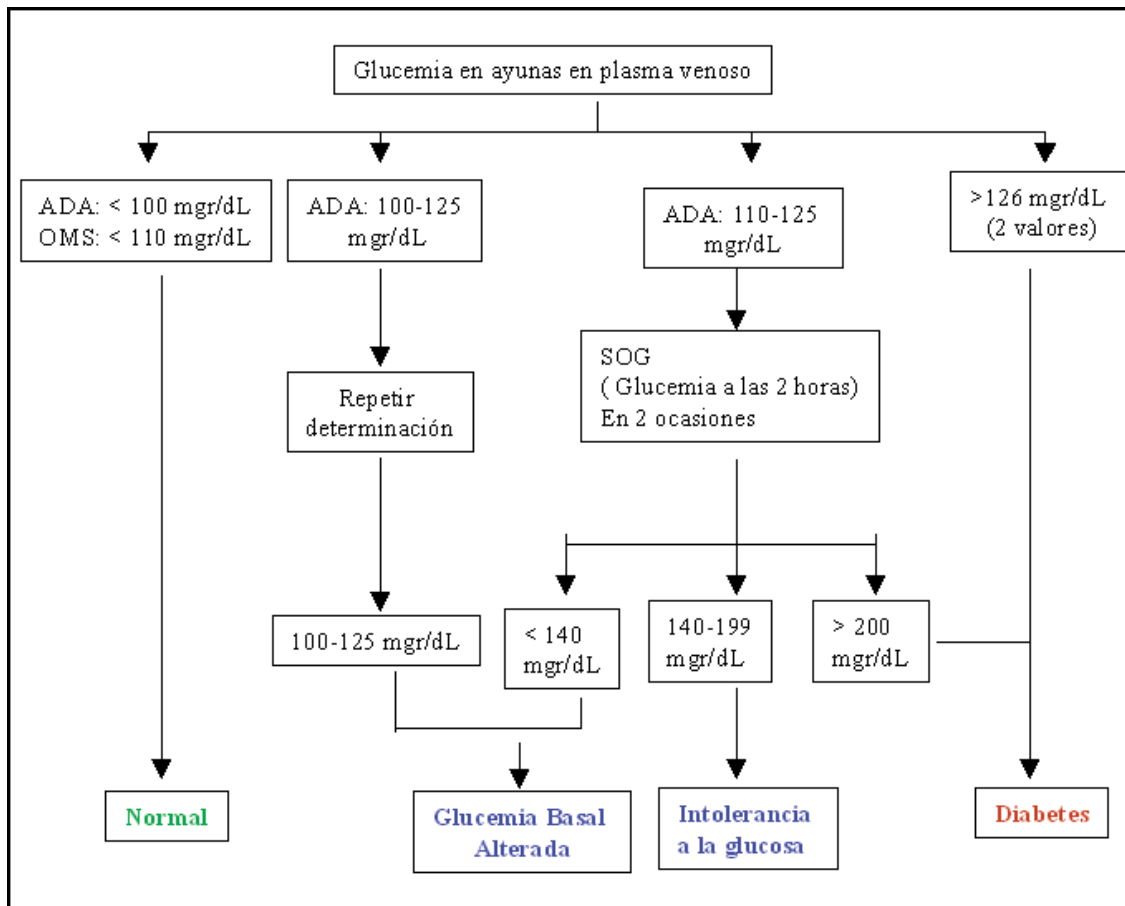


Fig. 2. Algoritmo Diagnóstico de diabetes mellitus y sus diferentes grupos acuñados bajo el término “prediabetes” . Modificado de American Diabetes Association: “Diagnosis and classification of diabetes mellitus.” Diabetes Care. 2007 Jan;30 Suppl 1:S42-7.

1.1.3.3. Estrategia de diagnóstico precoz.

No existe actualmente ningún estudio que demuestre los beneficios de una estrategia para el diagnóstico precoz de la diabetes tipo 2 en individuos asintomáticos. No existen datos de estudios prospectivos sobre los beneficios del despistaje de DM2 y, dado el relativo bajo coste y efectividad sugerido por estudios previos, la decisión de cuándo y a quién realizar las pruebas de despistaje de DM2 podría hacerse: (Documento de Consenso SED, 2005)

1. En el ámbito de la Atención Primaria.
2. Cada 3 años, a partir de los 45 años de edad.
3. En pacientes con factores de riesgo predisponentes para DM2 podría considerarse hacer el despistaje antes de los 45 años.

Factores implicados en el desarrollo de DM2:

- Edad ≥ 45 años
- Obesidad, sobrepeso ($IMC \geq 25$ kg/m²)
- Historia familiar de diabetes
- Inactividad física
- Pertenecer a determinados grupos étnicos
- Historia de diabetes gestacional previa
- Intolerancia a la glucosa o glucosa alterada en ayunas (“estados prediabéticos”)
- Resistencia a la insulina y condiciones clínicas relacionadas (síndrome del ovario poliquístico, acantosis nigricans)
- Otras patologías: hipertensión arterial, dislipemia, enfermedad vascular, asociadas con síndrome metabólico.

Dentro de los pacientes con alta predisposición a desarrollar DM2 se encuentran los individuos con síndrome metabólico (Grundy SM, 2005. Aguilar-Salinas CA et al,

2005. Alberti KG et al, 2006). En efecto, la identificación de pacientes con síndrome metabólico es importante por dos hechos fundamentales: en primer lugar, porque predispone a la DM2 y, en segundo lugar, porque predispone a enfermedad cardiovascular (DECODE Study Group, 2001). Actualmente se estima que más de 300 millones de personas tienen Intolerancia a la Glucosa (IG) con mayor riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 y sus consecuencias adversas (Alberti KG, 2007. WHO, 2007)

1.1.3.4. Test de sobrecarga oral de glucosa: limitaciones

El test de sobrecarga oral con 75 g de glucosa (SOG) se realiza en la práctica clínica desde la segunda década del siglo XX. Se practica a aquellos individuos que presentan valores de glucemia basal alterados (entre 100 mg y 126 mg/dl) para diagnosticarlos de IG o diabetes en virtud de la glucemia post-sobrecarga a las dos horas. Esto es importante ya que la diabetes mellitus es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, y la IG es la antesala de la diabetes dado que aumenta el riesgo de padecer esta última. Sin embargo, hay que decir que el test de SOG tiene varios inconvenientes en su realización en la práctica clínica diaria. El punto más importante es su falta de reproducibilidad. Aunque el valor de glucemia en ayunas es reproducible (Kosaka et al, 1966; Ollerton et al, 1999), el de la glucemia post-sobrecarga no lo es en absoluto (Kosaka et al, 1966; Olefsky, 1974; Mooy et al, 1996; Ko et al, 1998). En estos estudios el porcentaje de variación entre dos pruebas de SOG a un mismo individuo se calculó en un 50%. Es decir, que un individuo de cada dos cuyo resultado en el test de SOG lo haya encuadrado dentro de la categoría de IG, se verá encuadrado dentro de una categoría diferente tras la realización del segundo test de SOG, bien sea dentro del grupo de normoglucesmia o bien en el de diabetes mellitus. Hay que remarcar que en la práctica diaria sólo se repite la prueba a aquellos sujetos que

presentan valores diagnósticos de diabetes, y no a los que tienen un resultado compatible con IG. Además del inconveniente de la escasa reproducibilidad, el test de SOG se ve afectado por una gran cantidad de factores. La respuesta al mismo puede ser anormal debido a la inactividad física, a una insuficiente ingesta de hidratos de carbono (< 150 g/día) (Wilkerson et al, 1960). Un test de tolerancia a la glucosa realizado por la tarde produce mayores respuestas anómalas que aquel que se realiza a primera hora de la mañana (Aparicio et al, 1974). Algunos sujetos no realizan el ayuno correctamente, lo cual también interfiere en la prueba. El test de SOG es incómodo para el paciente, tanto por el inconveniente de la administración de la solución glucosada, como por el tiempo que se dedica a la realización del mismo, pues recordemos que para llegar al diagnóstico certero de diabetes mellitus el paciente tendrá que someterse en dos ocasiones a la realización de la prueba, si bien en la actualidad la única prueba para el diagnóstico de la IG es la SOG (Alberti KGMM, 2007).

1.1.4. Epidemiología. Riesgo Cardiovascular.

El informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre “Prevención de las enfermedades crónicas: una inversión vital” (WHO, 2005), nos muestra que las enfermedades no transmisibles (ENT), dominadas por la diabetes, causan el doble de muertes que las causadas por enfermedades infecciosas, materno perinatales, y la malnutrición, juntas. En el informe se señala que, sin acción, 388 millones de personas en todo el mundo morirán de enfermedades crónicas como la diabetes y las enfermedades del corazón en la próxima década.

Nos enfrentamos a una amenaza mundial ante el espectacular aumento de la prevalencia mundial de diabetes tipo 2 y obesidad y sus consecuencias (Zimmet P, 2001). En términos de la diabetes, el número de casos ha alcanzado proporciones

pandémicas y seguirá aumentando fuertemente. El Instituto Internacional de Diabetes transmitió los datos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF, 2003), que predijo que el número de personas con diabetes casi se duplicará en sólo una generación, desde el presente 190 millones a 335 millones en 2025. El vínculo entre la obesidad y la diabetes tipo 2 es muy fuerte, de hecho, se utiliza con frecuencia para describir mejor la actual epidemia el término “diabesity” (Zimmet P, 2001).

Lamentablemente, la mayoría de las naciones están mal preparadas para hacer frente a esta doble epidemia de manera efectiva. Los gobiernos siguen ignorando por desconocimiento, o por que son complacientes al respecto, la actual magnitud y el desafío que representan las ENT. Más importante es el hecho de ignorar el futuro aumento de la obesidad y la diabetes y sus complicaciones graves como las enfermedades cardiovasculares (ECV). El hecho de no actuar ahora en los costes directos de la atención médica y los costos indirectos de la pérdida de productividad y de la morbilidad y la mortalidad prematura es muy probable que pueda paralizar los presupuestos de salud de muchos países, tanto desarrollados como en desarrollo.

Con este gran reto internacional en mente, en mayo de 2005, la Monash University afiliada al International Diabetes Institute, en colaboración con la Monash University Institute of Global Movements and the United Kingdom-based Nuffield Trust, celebró una reunión de 25 expertos de ámbito mundial de diferentes disciplinas en el Nuffield Trust en Londres. El objetivo de la reunión fue evaluar el impacto de la globalización sobre la salud en países desarrollados y en desarrollo con respecto a las enfermedades no transmisibles como las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y la obesidad.

La conferencia se centró en cómo el mundo ha llegado a esta situación crítica, del aumento de unas enfermedades crónicas que afectan a la salud y que rivaliza o

incluso supera el surgimiento o resurgimiento de enfermedades transmisibles, incluyendo el devastador síndrome respiratorio agudo severo (SRAS), el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), el virus de Ébola y nuestro antiguo enemigo, la tuberculosis (Zimmet P, 2000).

En el breve período de varias décadas, muchas naciones en desarrollo se enfrentan a una doble carga de las enfermedades transmisibles y enfermedades no transmisibles, poniendo una enorme presión para encontrar soluciones a la OMS y otras organizaciones internacionales y regionales, organismos no gubernamentales. La carga de enfermedades no transmisibles se ha convertido en una de las principales amenazas para la salud humana en el siglo XXI (Zimmet P et al, 2006).

La globalización de la economía mundial se ha convertido en un tema de moda para la comunidad económica internacional. Constantemente se nos recuerda que todos somos miembros de la aldea global, pero esto significa muy poco para las personas en áreas sujetas a desastres naturales y en lugares de gran tensión política y pobreza. De hecho, la globalización puede ofrecer un débil disfraz de un movimiento que trata de integrar las naciones en desarrollo en la parte occidental socioeconómicos y modelos de atención. Este escenario fue una de las recomendaciones de un informe del Banco Mundial (World Bank, 1993). Muchos en el campo de la salud pública consideró firmemente que esta estrategia era bastante inadecuado para la mayoría de las naciones en desarrollo. Se podría haber esperado una mejoría de los resultados de salud en muchos países en desarrollo después de tantos años de investigación en salud pública. Lamentablemente, en la mayoría de los casos, los resultados de la investigación no se han traducido en la mejora de los resultados de salud. No hay mejores ejemplos que los de la obesidad y la diabetes tipo 2. Se trata de la epidemia en los pueblos de muchos

países en desarrollo y en las minorías económicamente desfavorecidos de muchos países desarrollados como los Estados Unidos, Canadá y Australia.

La globalización no se aplica sólo a los cambios económicos, sino también a la dieta humana y el estilo de vida (Zimmet P, 2000). Así que, trágicamente, la “diabesity” epidemia está vinculada a la revolución socioeconómica y su impacto en la forma tradicional de vida, incluidos patrones en la nutrición y en la actividad física. Esto significa que la solución, es decir, la prevención y el control de estas enfermedades no transmisibles, no está enteramente en manos de los individuos y la comunidad médica. Es, como dice el informe de la OMS 1999, una gran responsabilidad de los planificadores públicos y sociales, la empresa privada, los economistas y los políticos (WHO, 1999).

Desde una perspectiva histórica, hasta la última parte del siglo XIX, las principales causas de morbilidad y mortalidad en todos los países del mundo han sido las epidemias de enfermedades transmisibles incluyendo la fiebre tifoidea, el cólera, la viruela, la difteria y la gripe (Zimmet P, 2000).. Aunque algunas de estas enfermedades siguen siendo epidemia en los países del Tercer Mundo, la industrialización y la modernización progresiva de muchas comunidades se han traducido en importantes mejoras en materia de vivienda, saneamiento, abastecimiento de agua, y la nutrición. El descubrimiento y la disponibilidad de los antibióticos y las vacunas han cambiado radicalmente el perfil de las enfermedades, inicialmente en los países desarrollados y, posteriormente, en muchos países en desarrollo. Por consiguiente, estas mejoras en la salud pública han dado lugar a una reducción espectacular de la mortalidad por enfermedades infecciosas. Paradójicamente, se ha producido un notable aumento de la prevalencia de factores de riesgo de enfermedades no transmisibles como la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, hipertensión y accidentes cerebrovasculares.

Estas enfermedades se han convertido en importantes contribuyentes a la morbilidad y la mortalidad, junto con ciertos tipos de cáncer. Este nuevo paradigma de la salud debe entenderse a la luz del fenómeno descrito como transición epidemiológica (Omran A, 1971).

Los devastadores resultados de la intrusión occidental en la vida tradicional de las comunidades indígenas pueden ser vistos desde las selvas del Brasil por la lejanía y los idílicos atolones del Océano Pacífico. Al margen de los aspectos socioeconómicos, el impacto en la salud es desastroso, hay tipos de epidemia en la mayoría de las poblaciones insulares del Pacífico, donde la diabetes tipo 2 afecta ahora hasta el 30% de los adultos, mientras que, antes de la Segunda Guerra Mundial, era prácticamente desconocido (Zimmet P, 1999; de Courten M, 1997). Esta imagen se refleja en las comunidades desfavorecidas en los países desarrollados, por ejemplo, los nativos americanos, afroamericanos, y los hispanos-americanos en los EE.UU., los indígenas canadienses, los aborígenes australianos y en la comunidad maorí en Nueva Zelanda.

A pesar de que la epidemia mundial de enfermedades no transmisibles se ha convertido en un asunto de enorme preocupación a las autoridades de salud pública tanto en países desarrollados y en desarrollo y la OMS, los recursos aplicados para responder a este desafío son minúsculos, por ejemplo, la OMS, el presupuesto es inferior al 5%. A nivel mundial, la diabetes tipo 2 representa más del 90% de todos los casos de diabetes, la diabetes tipo 1 (insulinodependiente) es relativamente poco común en muchas poblaciones, especialmente de Asia, Oriente Medio, las Islas del Pacífico, y África. No sólo es la prevalencia de la diabetes tipo 2 la que aumenta, también la edad de inicio es cada vez más jóvenes con un número cada vez mayor de niños, niñas y adolescentes que se están diagnosticando (Alberti KG et al, 2004).

Uno de los factores que impulsan la creación de la reunión de Londres fue la urgencia de poner de relieve la necesidad de estrategias para prevenir la epidemia mundial emergente de “diabesity” y sus consecuencias cardiovasculares. Las intervenciones basadas en pruebas y el estilo de vida incluyen cambios de comportamiento y el control del tabaco. La prevención y el control de la diabetes tipo 2 y las otras grandes enfermedades no transmisibles pueden ser coste-efectivas y la salud a través de un enfoque integrado (es decir, horizontal) para ENT prevención y control de enfermedades (Simpson RW.; Zimmet P et al, 2003).

Los participantes llegaron a un acuerdo de que la epidemia de ENT está agotando los presupuestos de salud en los países desarrollados, y el impacto en los países en desarrollo podrían ser aún más desastrosas, destacando la necesidad de un cambio de tratamiento en la prevención. Hay una necesidad urgente para el análisis económico de la totalidad de las consecuencias para la salud del sobrepeso y la obesidad y las consecuencias cardiovasculares para ver si el aumento de los niveles de inversión en la prevención ahora daría lugar a ahorros a largo plazo.

Hay una inmediata convocatoria de la diabetes, la obesidad, cardiovasculares y de salud pública y las comunidades para ejercer presión y movilizar a los políticos, otros organismos internacionales y regionales como las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD), las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), la OMS , y el Banco Mundial y otras organizaciones internacionales no gubernamentales, organismos que se ocupan de la ENT para hacer frente a la situación socioeconómica, de comportamiento, nutricionales y de salud pública que han conducido a la epidemia de las ENT. Un enfoque multidisciplinario por parte de los gobiernos que participan múltiples ministerios como los de salud, finanzas, educación, deportes, y la agricultura puede contribuir a un cambio de las causas socioeconómicas del problema. Junto con el

tabaquismo y el abuso del alcohol, los principales componentes de lo que llamamos el síndrome metabólico (SM), incluyendo la hipertensión, la obesidad, la dislipemia y diabetes tipo 2 con sus devastadoras complicaciones de las enfermedades cardiovasculares, causan verdaderos estragos y un elevado coste socioeconómico. La comunidad mundial ha sido muy lenta para reaccionar ante el problema de la “epidemia” de enfermedades no transmisibles y la urgente necesidad de abordar las cuestiones de prevención. La explosión de ENT no será impedida por la dieta y el ejercicio físico por sí solos, tenemos que ver nuevas estrategias imaginativas y dar grandes y drásticos cambios en la situación socioeconómica y cultural de las personas en los países en desarrollo y los grupos minoritarios desfavorecidos y en las naciones desarrolladas (WHO, 2005).

1.1.4.1. Estudios epidemiológicos en España.

En los últimos 20 años se han realizado diferentes estudios sobre la prevalencia total de diabetes (conocida y no conocida) en nuestro país (Tablas 5 y 6). Debe tenerse en cuenta que los primeros estudios que aplican los nuevos criterios diagnósticos de diabetes (glucemia basal ≥ 126 mg/dl, tabla 2 Criterios Diagnósticos de la DM) datan del año 2000, por lo que la mayoría de los estudios disponibles utilizaron los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) basados en glucemia basal (≥ 140 mg/dl) y en test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG; glucemia a las 2 horas de sobrecarga oral ≥ 200 mg/dl).

Características de los estudios originales que componen el estudio ERICE						
Estudio	Lugar, ámbito (medio de estudio); año	Método de muestreo	Población			Grupos de edad (años)
			Varones	Mujeres	Total	
EPICARDIAN ⁹	Madrid, Lugo, Arévalo (R/U) 3 comarcas; 1994	Aleatorio, estratificado por edad y sexo	1.628	2.121	3.749	> 65
VIVA ¹⁰	Arévalo, Talavera, Guadalajara, Lugo, Avilés, Vic, Alicante, Mérida, Pizarra (R/U), 9 municipios; 1996	Aleatorio, estratificado por edad, sexo y municipios	1.341	1.602	2.943	35-64
HORA ¹¹	España (R/U), nacional; 2001	Probabilístico polietápico, por conglomerados	1.452	2.564	4.016	> 60
REGICOR ¹²	Gerona (R), comarcal; 1997	Bietápico, estratificado por tamaño de población, edad, sexo	838	910	1.748	25-74
CORSAIB ¹⁶	Mallorca (R/U), provincial; 1999	Aleatorio polietápico	814	871	1.685	35-74
Talavera ¹⁴	Talavera (R/U), comarcal; 1995	Aleatorio polietápico estratificado por tamaño municipio, edad y sexo	630	703	1.333	25-74
GEVA ¹³	Albacete (R/U), provincial; 1996	Bietápico por conglomerados	612	710	1.322	> 18
Murcia ¹⁵	Murcia (R/U), regional; 1992	Aleatorio, estratificado por sexo, edad, tipo de residencia y área de salud y conglomerado por municipio	1.514	1.577	3.091	18-65

Ámbito: nacional, regional, provincial, comarcal, municipal; R: medio rural; R/U: medio rural y urbano.

Tabla 5: Estudios de prevalencia de diabetes mellitus que componen el estudio ERICE (Gabriel R et al, 2008).

En el estudio de la provincia de León se estudió una muestra aleatoria de 572 individuos mayores de 18 años mediante un cuestionario sobre toma de fármacos hipoglucemiantes, glucemia basal capilar y TTOG utilizando los criterios de la OMS de 1985. La prevalencia total de diabetes fue del 5,6% (intervalo de confianza [IC] al 95%, 3,7-7,5%), siendo la de diabetes conocida del 3,9% (IC al 95%, 2,3-5,5%) y la de diabetes no conocida del 1,7% (IC al 95%, 0,7-2,9%), con una relación diabetes conocida: ignorada de 2,2:1. Los factores de riesgo asociados a diabetes fueron la edad, la historia familiar de diabetes y la obesidad. (Franch Nadal, 1992)

Autoría	Localización	Edad (años)	n	DM	ITG	Criterios
Franch Nadal	León, 1992	> 18	572	5,6%	10,3%	OMS 85
Bayo	Lejona, 1993	> 30	862	6,4%	10,4%	OMS 85
Vila	Cerdeña, 1994	> 16	492	5,5%	–	OMS 85
Muñiz	Galicia, 1995	40-69	1.275	7,5%	–	OMS 85
Tamayo Marco	Aragón, 1997	10-74	935	6,1%	7,2%	OMS 85
Castell	Cataluña, 1999	30-89	3.839	10,3%	11,9%	OMS 85
Rodríguez Paños	Albacete, 2000	> 18	1.263	9,8%	–	OMS 99
De Pablos Velasco	Guía, 2001	> 30	691	18,7%	17,1%	OMS 85
Lorenzo	SIRS, 2001	34-69	2.949	10,2%	9,4%	OMS 99
Soriguer-Escofet	Pizarra, 2002	> 18	1.226	14,7%	11,5%	OMS 99
Botas	Asturias, 2003	30-75	1.034	11,3%	13,2%	OMS 99
Martínez Candela	Yecla, 2004	> 30	286	12,6%	13,2%	OMS 99
Masiá	Girona, 2004	25-74	1.748	13%	–	ADA 97
Boronat	Telde, 2005	30-82	1.030	13,2%	11,4%	OMS 99
Catalá Bauset	Valencia, 2006	18-88	668	14,8%	11,8%	OMS 99
Núñez García	Sevilla, 2006	> 18	537	10,2%	7,4%	OMS 99

Tabla 6: Estudios de Prevalencia de Diabetes tipo 2 en España
n: número de participantes; DM: Diabetes Mellitus (Prevalencia); ITG: Intolerancia a la glucosa (Prevalencia). Tomado de Valdés S. et al. 2007

En Andalucía, dentro de un estudio sobre los factores de riesgo cardiovascular, la prevalencia de DM entre una muestra de 2.028 adultos de 18 a 60 años estudiados mediante encuesta y glucemia basal fue del 4,8%. (Estudio DRECA, 1999)

En Lejona (Vizcaya), en un estudio transversal aleatorizado poblacional a partir de una muestra de 862 habitantes mayores de 30 años, la prevalencia observada de DM2 fue de un 6,4%, (3,6% DM no conocida y 2,8% DM conocida). La prevalencia de TAG fue de un 10,4%. Los factores de riesgo más importantes fueron la edad, el índice de masa corporal (IMC) y la presión arterial sistólica (PAS). (Bayo J, 1993)

En lo referente a Galicia, en población representativa de 40 a 69 años de edad y mediante la determinación de glucemia capilar (n = 1.275) un 7,5% de la muestra presentó criterios de DM, independientemente del sexo o el tipo de hábitat (rural o urbano). (Muniz J, 1995).

Los datos disponibles en Aragón han sido obtenidos mediante cuestionario y TTOG en una muestra representativa de 935 sujetos entre 10 y 74 años. La prevalencia de DM conocida, desconocida y de intolerancia hidrocarbonada fue de 3,1, 3,0 y 7,2%, respectivamente. (Tamayo-Marco B, 1997)

La prevalencia de la DM2 en Cataluña (Castell C, 1999) ha sido valorada mediante muestreo por poblaciones y por edad y sexo, proporcional a la población general de Cataluña. La muestra fue de 3.839 individuos de 30 a 89 años de edad estudiada mediante encuesta y TTOG (n = 2.214) utilizando, como en los estudios previos, los criterios diagnósticos de la OMS de 1985. La prevalencia total de diabetes para el grupo de 30-89 años fue de un 10,3% (IC del 95%, 9,1-11,6%), con unas tasas de DM conocida, ignorada y TAG del 6,4, el 3,9 y el 11,9% en varones, y del 6,9, el 3,4 y el 11,9% en mujeres, respectivamente. La prevalencia ajustada para el grupo de edad 30-64 años fue del 6,1% (7,1% en varones y 5,2% en mujeres). Los factores asociados a DM fueron la edad, obesidad, hipertensión arterial e historia familiar de diabetes. En relación con la edad, la prevalencia es mínima en el grupo de edad de 30 a 49 años, con una tasa del 2,5% (IC del 95%, 1,4-3,6%) y máxima en el grupo de 70 a 89 años, con

una tasa del 24% (IC del 95%, 19,7-28,3%). Estos porcentajes son algo inferiores a los encontrados en la comarca de la Cerdaña entre 492 personas mayores de 6 años (muestreo aleatorio sobre padrón, TTOG en 333 sujetos) que mostraron una prevalencia total del 5,5% con un 1,2% de DM desconocida. (Vila LL, 1994).

Algo más recientes son los datos publicados del estudio REGICOR (Masiá R, 2004), con un muestreo poblacional de edades entre 25- 74 años de la provincia de Girona. La prevalencia total de DM2 fue del 13% (3% desconocida). La prevalencia, según los criterios de la ADA en esos momentos (ADA, 2003), fue del 10% (estandarizada por edad 7,7%; IC 95%: 7,3-8,1%) mientras que la de intolerancia hidrocarbonada de ayunas fue de 8,6% (estandarizada 7,6%, IC 95%: 7,2-8,1. La presencia de DM fue más frecuente entre sujetos de mayor edad. Tanto la elevada prevalencia total como la existencia de una mayor prevalencia en varones difieren de los resultados previos publicados en Cataluña.

En Albacete el estudio de 1.263 adultos mayores de 18 años mostró una prevalencia de DM del 6,7% (IC 95%: 5,9- 7,4%) de la que sólo un 0,2% no era conocida con los criterios de la OMS (glucemia basal \geq 140 mg/dl) mientras que los criterios de ADA (glucemia \geq 126 mg/dl) identificaron al 9,8% como diabéticos. (Rodríguez Paños B, 2000)

El estudio Guía (noroeste de la isla de Gran Canaria) tiene la particularidad de que la mayoría de la población es canaria. A partir del Padrón Municipal actualizado, se efectuó un muestreo aleatorio estratificado por sexo y grupos quinquenales de edad a partir de los 30 años. La prevalencia de DM fue del 15,9% (criterios 1997-ADA) y del 18,7% (criterios OMS, 1985); la prevalencia de glucosa basal alterada fue del 8,8% y la de TAG del 17,1%, muy elevados en relación con el resto de las zonas estudiadas. (De Pablos-Velasco PL, 2001).

Con el objetivo de conocer la prevalencia de DM2 y TAG en la población adulta de Asturias, se diseñó un estudio poblacional transversal sobre 1.034 personas (54,1% mujeres) de entre 30 y 75 años seleccionadas aleatoriamente. La prevalencia de DM2 global fue del 9,9% (IC del 95%, 8,2-11,7%); DM conocida, del 4% (IC del 95%, 2,8-5,1%); DM ignorada, del 5,9% (IC del 95%, 4,5-7,4%), con una ratio diabetes ignorada: conocida de 1,5:1. La prevalencia de TAG fue del 13,3% (IC del 95%, 11,3-15,2%). Utilizando la glucemia basal como criterio diagnóstico se identifica sólo al 36,3% de los que muestran criterios de DM en el TTOG por lo que se recomienda realizar TTOG en sujetos con glucemias superiores a 103 mg/dl. Los factores asociados a DM de manera independiente son la edad, la hipertensión arterial, tener antecedentes familiares de diabetes, la obesidad y la hipertrigliceridemia. De acuerdo con estos resultados, la prevalencia de DM2 en la población adulta de Asturias (9,9%) es moderadamente elevada y similar a la observada previamente en nuestro país y en otras poblaciones blancas en el mundo. (Botas P, 2003)

También se han publicado datos referidos a Yecla (Murcia). Entre 286 sujetos mayores de 30 años que aceptaron participar (261 con TTOG), el 2,65% presentó DM según los criterios de la ADA (IC 95%: 0,7-4,6 %). El uso de los criterios de la OMS elevó la prevalencia de la enfermedad hasta el 12,6% (IC 95%: 9,6-15,6%), siendo el 5,9% (IC 95%: 3,8-8,0%) diabetes conocida. (Martínez Candela J, 2004)

De los datos presentados puede deducirse que, además del impacto de las diferencias en las características de las poblaciones estudiadas, la utilización de los criterios diagnósticos basados en glucemia basal (ADA, 1997) o en TTOG (OMS) no tiene el mismo rendimiento. De hecho, tanto en población general como en población de alto riesgo, los criterios diagnósticos basados únicamente en la glucemia basal infravaloran la prevalencia de la enfermedad. Estos mismos estudios ponen de

manifiesto una baja concordancia entre los criterios diagnósticos, así como entre las categorías de intolerancia hidratarbonada de ayunas y en sobrecarga oral de glucosa. En cualquier caso, una estimación razonable de la prevalencia de la enfermedad en España es del 6-10% con un porcentaje similar de diabetes desconocida.(Documento de Consenso SED, 2005)

1.1.4.2. Complicaciones en la Diabetes Mellitus.

La enfermedad cardiovascular supone la primera causa de muerte en diabéticos, especialmente en diabéticos tipo 2. El riesgo de morir por enfermedad cardiovascular de un individuo que padece diabetes tipo 2 que no ha sufrido evento cardiovascular alguno se iguala con el de la población no diabética que ha sufrido un episodio de infarto agudo de miocardio (IAM) (Haffner et al, 1998) Si bien tanto el ensayo DCCT (DCCT Research Group, 1993), como el UKPDS (UKPDS Group, 1998) demostraron la importancia del control glucémico y por consiguiente de los valores de HbA_{1c} en el desarrollo de las complicaciones microvasculares de la diabetes, la relación entre HbA_{1c} y enfermedad cardiovascular no están clara. En un meta análisis en el cual se muestra una relación lineal entre enfermedad cardiovascular y niveles de glucemia (Selvin E et al, 2004), se concluye que el riesgo estimado de enfermedad cardiovascular aumentó un 18% con cada 1% de aumento absoluto en los niveles de HbA_{1c}, siendo aproximadamente igual para diabéticos tipo 1 y tipo 2.

Recientes estudios prospectivos investigan la existencia o no de una relación entre la prevalencia de enfermedad cardiovascular y la mortalidad por causa de ésta y en diabéticos (O'Sullivan CJ et al, 2006), con resultados positivos para dicha relación. Estudios en pacientes con diabetes tipo 2 muestran que un control adecuado de los distintos factores de riesgo, entre ellos la glucemia, reduce significativamente el riesgo

de aparición de enfermedad cardiovascular (Kong APS et al, 2007). Recientemente se ha informado del beneficio sustancial que ejerce el control intensivo de la glucemia y de otros factores de riesgo sobre la mortalidad y aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 (Gaede P et al, 2008). No obstante, existen evidencias de que algunas terapias hipoglucemiantes se asocian a la aparición de eventos cardiovasculares; en concreto se ha observado dicha asociación con una sulfonilurea (tolbutamida) (Meinart CL et al, 1970), una biguanida (fenformina) (University Group Diabetes Program, 1975), y más recientemente con la rosiglitazona (Nissen SE et al, 2007). Varios grupos de investigación han centrado su trabajo en intentar discernir la relación entre niveles de glucemia e incidencia de enfermedad vascular de grandes vasos, dentro de esta última categoría encuadramos a la enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica. (Stratton IM et al, 2000; Selvin E et al, 2006). Anteriormente a este hallazgo ya se conocía la relación independiente entre la progresión de la aterosclerosis y las cifras de HbA1c en pacientes diabéticos (Nathan DM et al, 2003; Selvin E et al, 2005). También se han relacionado los altos niveles de glucemia con el espesor de la íntima y media de la arteria carótida de mujeres con diabetes tipo 1 (Larsen JR et al, 2005).

Recientemente y partiendo de la cohorte de pacientes con diabetes tipo 1 del ensayo DCCT, se ha demostrado que además de la reducción en el riesgo de complicaciones microvasculares en el grupo de tratamiento intensivo, también se observa una reducción en la calcificación arterial periférica en estos pacientes (Carter RE et al, 2007).

En la misma línea de estas investigaciones, han mostrado mediante sus trabajos la relación independiente entre la calcificación de las arterias coronarias como indicador

de aterosclerosis y las cifras de HbA1c en la cohorte del ensayo DCCT (Cleary PA et al, 2006).

Anteriormente y mediante estudios realizados en esta misma cohorte, se había encontrado que en el grupo de tratamiento intensivo, con valores de HbA1c inferiores a 7%, se observó una reducción del riesgo de padecer enfermedad cardiovascular del 42%, así como una reducción del 57% en el de padecer un evento coronario, un accidente vascular cerebral y muerte de origen cardiovascular (DCCT /EDIC Study, 2006).

En cuanto a la relación de la hiperglucemia como factor clave para la aparición de enfermedad cardiovascular y otros factores de riesgo vascular, y dentro del contexto de la cohorte de pacientes con diabetes tipo 2 del UKPDS Study, este grupo afirma que el riesgo de complicaciones en la diabetes tipo 2 se asocia de manera independiente y aditivamente con la hiperglucemia y la hipertensión (Stratton IM et al, 2006). Una reducción de los niveles de HbA1c en una unidad (1%) acompañadas de una reducción de la tensión arterial de 10 mmHg, se traducen en una reducción del riesgo de complicaciones relacionadas con la diabetes mellitus en un 21%, tanto microvasculares como macrovasculares.

La hiperglucemia mantenida se relaciona con niveles elevados de otros factores de riesgo cardiovascular, como el cociente LDL/HDL, la hipertensión y obesidad central, así como niveles elevados de marcadores inflamatorios, incluso en estados prediabéticos (Festa A et al, 2003). Existe un gran número de mecanismos biológicos a través de los cuales una concentración elevada de glucosa puede acelerar el proceso de aterosclerosis, como por ejemplo el aumento en el estrés oxidativo y la glicación de las proteínas de la pared de los vasos sanguíneos. De acuerdo con esto, los antioxidantes podrían inhibir parcialmente la glicación de la hemoglobina mediante la disminución de

los niveles de peróxidos lipídicos (Selvaraj N et al, 2006). La acumulación de productos finales de la glicación avanzada en los distintos tejidos provocaría un aumento en la permeabilidad vascular, un engrosamiento y disminución de la elasticidad de los vasos sanguíneos (Brownlee M, 2005), así como la liberación de citoquinas proinflamatorias (Vlassara H et al, 1988). Según estudios recientes, el riesgo de padecer un accidente vascular cerebral se relaciona directamente con cifras elevadas de PCR y HbA1c (Sander D et al, 2006). Incluso la estructura y función del coágulo de fibrina pueden verse alteradas, adquiriendo más densidad y resistencia a la fibrinólisis (Dunn EJ et al, 2005).

1.1.4.2.1. El DCCT y el desarrollo de las complicaciones.

En 1993 el grupo de investigación del Ensayo de Control y Complicaciones de la Diabetes (Diabetes Control and Complications Trial, DCCT) expuso sus resultados, resultados que cambiaron radicalmente el conocimiento existente del tratamiento de la enfermedad y su repercusión en la aparición o desarrollo de complicaciones (DCCT, 1993). Hasta entonces había evidencias procedentes de estudios en animales (Engerman et al, 1977; Engerman et al, 1987; Cohen et al, 1987) y en estudios epidemiológicos (Klein et al, 1984; Klein et al, 1988; Chase et al, 1989) del papel desempeñado por la hiperglucemia en el desarrollo de complicaciones a largo plazo de la diabetes, pero diversos ensayos clínicos no habían demostrado un beneficio claro del tratamiento intensivo.

Un total de 1441 pacientes con diabetes tipo 1 (726 sin retinopatía y 715 con retinopatía medianamente avanzada) fueron asignados aleatoriamente a los dos grupos de tratamiento intensivo uno y convencional el otro. El estudio comenzó en 1983 y el seguimiento de estos pacientes se prolongó durante 6.5 años.

El DCCT fue un ensayo clínico randomizado y multicéntrico diseñado para comparar el tratamiento convencional de la diabetes tipo 1 con un tratamiento más intensivo, observando el efecto que éste tenía sobre el desarrollo y progresión de las complicaciones microvasculares de la diabetes (DCCT Research Group, 1986; DCCT Research Group, 1987; DCCT Research Group, 1990). El grupo de terapia convencional recibió una o dos inyecciones de insulina al día. Por el contrario, en el grupo de tratamiento intensivo la finalidad era mantener las cifras de glucemia lo más cercanas a la normalidad, para lo que se administraban tres o más inyecciones de insulina diariamente. El objetivo era comprobar si el régimen de terapia intensiva afectaba al desarrollo y/o progresión de la retinopatía diabética. En primer lugar se objetivó una disminución significativa del riesgo de aparición y progresión de retinopatía en el grupo de terapia intensiva en un 76% y un 54 % respectivamente. Con respecto a la nefropatía, los resultados fueron similares. El grupo de terapia intensiva obtuvo valores de disminución del riesgo de albuminuria y microalbuminuria de un 56% y 46% respectivamente. En lo que respecta a la neuropatía, también en el grupo de tratamiento intensivo se observó una disminución del riesgo de padecerla en un 69% para el grupo de prevención primaria y en un 57 % para el grupo de prevención secundaria. Los resultados para enfermedad macrovascular no fueron concluyentes, pues la juventud relativa de los pacientes hacía difícil que se observara un número suficiente de eventos como para observar diferencias significativas entre ambos grupos. En cuanto a los efectos secundarios del tratamiento intensivo, se objetivó una frecuencia tres veces mayor en la aparición de hipoglucemia en el grupo de tratamiento intensivo, si bien no se puede atribuir muerte o secuela alguna a dicho efecto adverso. En la figura 3 se puede observar el claro descenso del riesgo de padecer cualquier tipo de complicación microvascular a largo plazo. Un descenso en los valores de HbA1c

desde el 9% hasta el 7.2% provocan una reducción del riesgo que se han comentado anteriormente. También se observó que para valores de HbA1c menores al 7%, el riesgo relativo se aproximaba a 1. En base a estos resultados, la ADA propuso que para un buen control del paciente diabético, las cifras de HbA1c debían ser inferiores a dicho valor (American Diabetes Association, 1993).

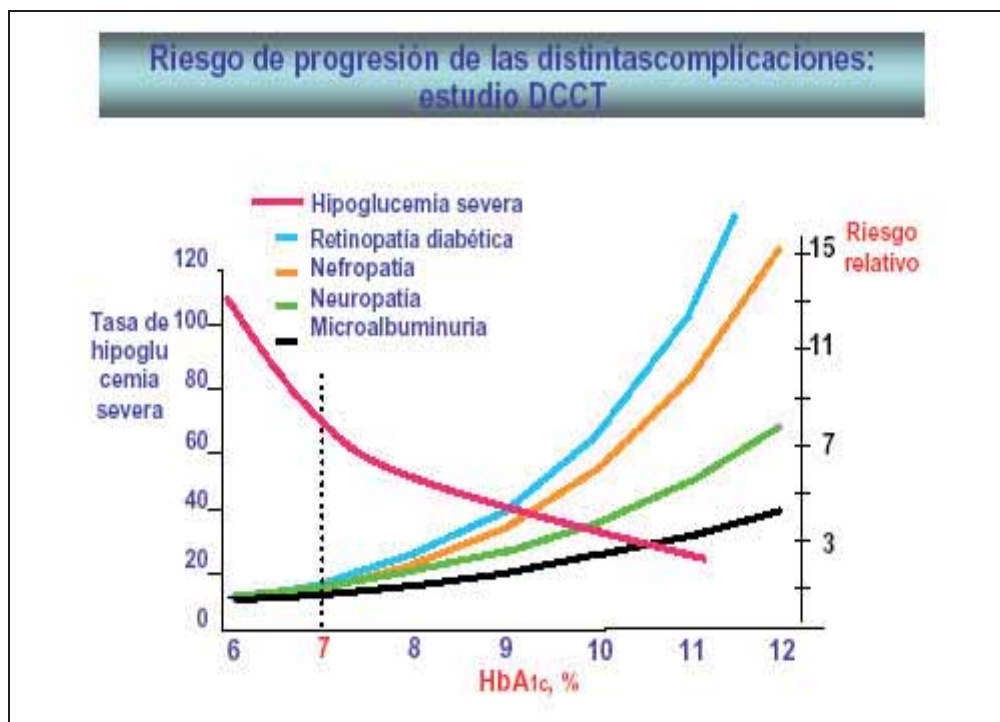


Figura 3: Se muestran los distintos valores de HbA1c y el riesgo relativo atribuible para el desarrollo de enfermedad microvascular. (Skyler JS. 1996)

Existen datos de seguimiento de los pacientes que tomaron parte en el ensayo DCCT. Cuatro años después de la intervención los niveles de HbA1c del grupo control y del grupo intervención se habían aproximado (8.2% vs. 7.9%), y la proporción de pacientes que evolucionaron hacia retinopatía o nefropatía seguía siendo menor en este último grupo (Anonymous, 2000). Análisis epidemiológicos subsecuentes han mostrado que el principal determinante en el riesgo para el desarrollo de complicaciones en cada grupo de tratamiento fue la historia de glucemia representada por el nivel de base de

HbA1c, la duración de la diabetes en el momento de entrada en el estudio y el nivel medio de HbA1c durante la duración del mismo (DCCT, 1995). Además, se pudo observar un gradual y progresivo aumento del riesgo, con una reducción del mismo en un 44% por cada 10 % de reducción en los niveles de HbA1c, cumpliéndose dicha relación tanto para el grupo control como para el intensivo, (DCCT, 1996).

Más recientemente se han presentado resultados de los análisis sobre los datos públicos del DCCT y sugieren otro posible mecanismo para el desarrollo de complicaciones, argumentando una predisposición particular de ciertos sujetos a sufrir una mayor glicación, medida por el llamado índice de glicación (McCarter et al, 2004). Definen el índice como la diferencia existente entre los valores medidos de HbA1c y los esperados según su glucemia, procedentes de la relación estadística entre ambos parámetros. Según la hipótesis propuesta, existe un grupo de individuos con una alta capacidad de glicación de proteínas y macromolecular, lo cual aumentaría el riesgo de progresión de complicaciones microvasculares comparado con aquellos sujetos que presentan bajos niveles de glicación. Concluyen que dicho índice predice de la misma manera o más eficazmente la progresión de la retinopatía en los pacientes estudiados.

Por otro lado, Lachin et al, dudaron del análisis de los datos realizado por el anterior grupo de investigadores, reseñando que el índice de glicación no es un predictor independiente de la progresión de retinopatía o nefropatía si se ajusta por nivel de HbA1c, consideración recomendada estadísticamente (Lachin et al, 2007).

1.1.4.2.2.El Ensayo United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)

En 1977, dio comienzo en el Reino Unido el Estudio Prospectivo de Diabetes en el Reino Unido (UKPDS, 1998), cuya finalidad era determinar si al mejorar el control glucémico de los pacientes con diabetes tipo 2 se prevenía la aparición de complicaciones. Además, el estudio examinó si algún tratamiento en concreto presentaba ventajas frente al resto de las intervenciones existentes (dieta, sulfonilureas, metformina o insulina).

Un total de 3867 pacientes con un diagnóstico reciente de diabetes tipo 2 y una edad media de 54 años fueron incluidos en el ensayo. Un porcentaje variable de pacientes presentaba ya alguna complicación microvascular o macrovascular. Se realizó una distribución aleatoria en los distintos grupos de tratamiento. El seguimiento medio de la terapia fue de 10 años. En el momento de la realización del ensayo había evidencias del efecto perjudicial que las sulfonilureas podían ejercer sobre las complicaciones macrovasculares de la diabetes, así como que altas concentraciones de insulina podrían inducir la formación de la placa de ateroma. El objetivo principal, por tanto, era objetivar las ventajas y desventajas de los distintos regímenes de terapia hipoglucemiantes.

Una serie de conclusiones se derivaron de este estudio. Los valores de HbA1c fueron un 11% inferiores en el grupo de tratamiento intensivo (7%) comparado con el de dieta (7.9%). Dentro del grupo de tratamiento intensivo no se observaron diferencias en los niveles de HbA1c entre los distintos regímenes terapéuticos. El riesgo de padecer cualquier complicación (muerte súbita, muerte por hiper o hipoglucemia, infarto agudo de miocardio (IAM), angina, fallo cardiaco, accidente vascular cerebral (AVC), fallo renal, amputación de al menos un dedo, hemorragia vítrea, retinopatía que precise fotocoagulación, ceguera de un ojo o catarata extraída), fue un 12% menor en el grupo

de intervención. El riesgo de muerte atribuida a la diabetes también se redujo en un 10%, y en un 6% para mortalidad por cualquier causa. La mayor parte de la disminución del riesgo en las complicaciones fue debida en gran parte a la disminución en un 25% de padecer retinopatía diabética. También se observó que ningún agente terapéutico era más beneficioso que el resto en lo que respecta a la mortalidad o el riesgo de aparición de complicaciones micro o macrovasculares.

En este ensayo también se informó del alto porcentaje de hipoglucemias como principal efecto adverso del tratamiento intensivo hipoglucemiante, siendo el porcentaje más alto el atribuible a la insulina, con un 1.8% anual. La ganancia de peso fue el otro efecto indeseado del tratamiento, llegando hasta los 4 kg de media entre los pacientes sometidos a tratamiento con insulina. El ensayo mostró que no solo en diabéticos tipo 1 como lo había hecho anteriormente DCCT, sino también en diabéticos tipo 2 el control intensivo de la glucemia y por ende la reducción de los niveles de HbA1c por debajo del límite del 7% se asocian con un mejor pronóstico de estos pacientes, al menos al respecto de la progresión o aparición de complicaciones microvasculares.

Como se aprecia en la figura 4, la reducción de los niveles de HbA1c se asoció con una menor tasa de complicaciones microvasculares, tanto en diabéticos tipo 1 (DCCT), como en diabéticos tipo 2 (UKPDS). Existe otro ensayo a menor escala en población diabética tipo 2 japonesa, cuyos resultados corroboran lo observado en los dos anteriores (Ohkubo Y et al, 1995).

Terapia intensiva de la diabetes y reducción del riesgo para las distintas complicaciones

	DCCT	Kumamoto	UKPDS
HbA1c	9 → 7.2%	9 → 7%	8 → 7%
Retinopatía	63%	69%	17-21%
Nefropatía	54%	70%	24-33%
Neuropatía	60%	Mejorada	-

Figura 4: La reducción en los niveles de HbA1c se asocia con una disminución marcada en el riesgo de padecer complicaciones microvasculares, tomado de: DCCT Research Group. N Engl J Med. 1993; 329:977-986. Ohkubo Y, et al. Diabetes Res Clin Pract. 1995; 28:103-117. UKPDS 33: Lancet 1998; 352, 837-853.

1.1.4.2.3. Tratamiento Intensivo de la glucosa y sus implicaciones clínicas.

El control glucémico ha sido la piedra angular fundamental en las estrategias de gestión recomendadas para la diabetes. Estas estrategias se basan en los resultados de varios ensayos clínicos aleatorios de gran escala, que demuestran una asociación entre el control glucémico y las complicaciones vasculares. La evidencia muestra que el logro de un buen control glucémico reduce el riesgo de complicaciones microvasculares, como la retinopatía, nefropatía y neuropatía, tanto en diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 (DCCT, 1993; UKPDS, 1998). La evidencia también sugiere que el control glucémico logra reducir el riesgo de complicaciones macrovasculares, como la enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica y accidente cerebrovascular, en diabetes tipo 1 (Nathan DM, 2005). Sin embargo, el beneficio del control

glucémico sobre las complicaciones macrovasculares es menos claro en la diabetes tipo 2.

En la actualidad asistimos a un gran debate sobre el control intensivo de la glucemia en diabetes, el hallazgo de resultados aparentemente contradictorios en los diferentes estudios realizados últimamente son importantes para nuestra mejor comprensión de la diabetes, pero puede causar confusión en cuanto a la importancia relativa de control de la glucemia.

Los resultados provisionales de los ensayos ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) y ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) se publicaron en 2008 y nos facilitan una mayor comprensión de la relación entre el control glucémico y las complicaciones macrovasculares en los pacientes con diabetes tipo 2 (Gerstein HC et al, 2008; Patel A et al, 2008). En el estudio ACCORD, un total de 10.251 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir terapia intensiva destinada a reducir los niveles de HbA1c de <6,0% o el tratamiento estándar fijando un nivel de 7.0-7.9%. Los pacientes incluidos en el estudio tenían un historial previo de enfermedad cardiovascular (ECV) o tenían múltiples factores de riesgo de ECV, y todos los pacientes tenían un nivel de HbA1c del 7,5% o más. Los participantes tenían una edad media de 62 años, con una duración promedio de la diabetes de 10 años y una media del nivel de HbA1c del 8,1%. Después de 1 año de tratamiento, los niveles de HbA1c media se estabilizaron en el 6,4% en el grupo de terapia intensivo y 7,5% en el grupo de terapia estándar, respectivamente. Los resultados de este ensayo clínico mostró

que, tras un seguimiento medio de 3,5 años, el número de eventos cardiovasculares [infarto de miocardio no mortal (IM), ictus no fatal o muerte por causas cardiovasculares] es inferior en el grupo intensivo vs el grupo estándar, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (352 vs 371, $p = 0,16$) (Gerstein HC et al, 2008).

Del mismo modo, el estudio ADVANCE asignó de forma aleatoria a 11.140 pacientes, al grupo estándar se le asignó objetivo de HbA1c basado en las directrices locales y al grupo de control intensivo de la glucosa se le asignó tratamiento de control encaminadas a reducir los niveles de HbA1c \leq a 6,5% (Patel A et al, 2008). Todos los pacientes en el estudio tenían por lo menos 55 años de edad con antecedentes de enfermedad macrovascular o microvascular importantes o al menos un factor de riesgo para la enfermedad vascular. Los participantes tenían una media en el nivel de HbA1c del 7,2%. Tras 5 años de seguimiento, los niveles medios de HbA1c fueron del 6,5% en el grupo intensivo y el 7,3% en el grupo estándar (Patel A et al, 2008). La mejora del control glucémico alcanzado con la terapia intensiva se asoció con una reducción estadísticamente significativa del riesgo relativo del 14% en todas las principales complicaciones microvasculares ($p = 0,01$). La incidencia de complicaciones macrovasculares fue ligeramente inferior con el tratamiento intensivo versus estándar (10,0 vs 10,6%), aunque, como el ensayo ACCORD, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,32$).

Otro estudio a gran escala publicado recientemente en el que investigaron el efecto del control de la glucosa y las complicaciones vasculares ha sido el

VADT (Veteran Affairs Diabetes Trial) 1.791 veteranos militares de los EE.UU. con control glucémico deficiente ($\geq 7,5\%$) asignados aleatoriamente unos al grupo de terapia estándar y otros al grupo de terapia intensiva con el objetivo de una reducción general en los niveles de HbA1c en un 1,5%. Tras una media de seguimiento de 5,6 años, Los resultados de los niveles de HbA1c fueron 8,4% y 6,9% en el grupo de terapia estándar y grupo de terapia intensiva, respectivamente (Duckworth W et al, 2009) El VADT no mostró diferencias significativas en el tiempo a eventos cardiovasculares mayores entre el grupo de terapia normal y los grupos de terapia intensiva ($p = 0,14$).

Si bien los resultados de ACCORD, ADVANCE y VADT no muestran ningún beneficio estadísticamente significativo en los resultados macrovasculares durante los períodos 3,5 a 5,6 años de control glucémico intensivo, un análisis de seguimiento del estudio UKPDS mostró un beneficio significativo. Los pacientes que recibieron terapia intensiva en el estudio UKPDS original tenía una significativa reducción de 15% de riesgo de IAM en comparación con los pacientes tratados convencionalmente 10 años después del ensayo ($p = 0,01$) (Holman RR et al, 2008). Los resultados iniciales del estudio UKPDS mostró una reducción del riesgo similar con la terapia intensiva, pero con sólo límite de la significación ($p = 0,052$). Estos datos de 10 años posteriores indican un beneficio claro y significativo de la terapia intensiva iniciada a principios del curso de la enfermedad, pero que sólo llega a ser estadísticamente significativa después de un largo periodo de seguimiento. Estos datos también proporcionan pruebas del " efecto - herencia " en la mejora del control glucémico, como los beneficios de la

terapia intensiva se observaron 10-año siguiente al final de la intervención de tratamiento, esto a pesar de las diferencias entre grupos en los niveles de HbA1c se pierden dentro de 1 año de paralización (Holman RR et al, 2008; Chalmers J et al, 2008). Sin embargo, el beneficio de un estricto control de la presión arterial observada en el estudio inicial no mostró ningún efecto sostenido en el periodo de seguimiento (Holman RR et al, 2008). Es posible que la mayor duración del ensayo y seguimiento de los ensayos ACCORD y ADVANCE puede revelar un beneficio similar con la terapia intensiva durante la terapia convencional. De hecho, la curva de los principales eventos macrovasculares y la muerte en el ensayo ACCORD parece divergir en favor de la terapia intensiva después de un seguimiento medio de 3,5 años que sugieren una tendencia de mejora en el largo plazo.

El seguimiento de los resultados de UKPDS destaca un claro beneficio cardiovascular de la terapia intensiva en la diabetes tipo 2. Sin embargo, si lo comparamos con los beneficios en diabetes tipo 1, el efecto beneficioso del control glucémico intensivo no es tan marcada (Nathan DM et al, 2005). Esto plantea la pregunta ¿ por qué el beneficio cardiovascular de la terapia intensiva es mayor en la diabetes tipo 1? La evidencia adicional de un estudio anterior llevado a cabo más de 18 años (Juutilainen et al, 2008) muestra que la contribución de la hiperglucemia al riesgo de enfermedad cardiovascular es mucho mayor en los tipo 1 que en la diabetes tipo 2, debido a otros factores de riesgo presentes en el último grupo. Un aumento del 1% en HbA1c se asoció con un aumento de más del 50% en el riesgo de enfermedades cardiovasculares en los pacientes con

diabetes tipo 1 en comparación con un aumento del 8% para los pacientes con diabetes tipo 2. Estos resultados ponen de manifiesto que, si bien un buen control glucémico es importante en la prevención de las complicaciones relacionadas con la diabetes, un enfoque multifactorial para la gestión de la diabetes es esencial. De hecho, los resultados del estudio Steno-2 mostró una reducción significativa en el riesgo de enfermedad cardiovascular ($p = 0,008$) en pacientes que recibieron terapia multifactorial, que tenía por objeto controlar los factores de riesgo, como hipertensión, dislipemia y la microalbuminuria, así como la hiperglucemia (Gaede P et al, 2003; Gaede P et al, 2008). Curiosamente, las diferencias entre los grupos fueron más significativas después de 13 años, tras destacar la necesidad de mantenimiento a largo plazo del tratamiento.

Para la práctica clínica diaria el Control de la glucemia sigue siendo un componente muy importante del tratamiento para la diabetes tipo 2 y los resultados contrastados de los ensayos ACCORD y ADVANCE, VADT y el UKPDS no debe desanimarnos para controlar los niveles de glucosa en sangre. Ya hay pruebas concluyentes para el beneficio de un buen control glucémico en las complicaciones microvasculares en la diabetes tipo 2. Además, los resultados de la UKPDS 10-años de seguimiento indican que un buen control glucémico alcanzado a principios del curso de la enfermedad también proporciona un beneficio significativo macrovasculares en diabéticos tipo 2, aunque este efecto sólo aparece estadísticamente significativa después de un largo periodo de seguimiento (Akalin S et al 2009; Jabbour S, 2009).

1.1.5. Seguimiento y Control de la Diabetes mellitus.

El control glucémico es fundamental en todo paciente diabético. Es la principal herramienta disponible para evitar el progreso de la enfermedad y la aparición de complicaciones a largo plazo, que constituyen el verdadero problema sanitario de la enfermedad. Así lo muestran los dos importantes ensayos clínicos, el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT, 1993), realizado en pacientes con diabetes tipo 1, y el U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS, 1998), en pacientes con diabetes tipo 2, descritos anteriormente. Ambos ensayos concluyeron que un mejor control glucémico se asocia con una disminución marcada en la tasa de neuropatía, nefropatía y retinopatía diabética (The DCCT/EDIC Research Group, 2000). Se observó que un tratamiento intensivo, con niveles de HbA1c por debajo de 7%, se asociaba a una disminución en el riesgo de padecer complicaciones microvasculares. En el ensayo DCCT, una reducción del 10% en los valores de dicho parámetro se tradujo en una disminución de aproximadamente el 45% en el riesgo de progresión hacia retinopatía diabética (DCCT Research Group, 1995). El tratamiento intensivo se asoció por otra parte con un riesgo elevado de hipoglucemia y ganancia de peso (Lawson et al, 1999; Stratton et al, 2000).

1.1.5.1. Objetivos del tratamiento del paciente diabético

En base a estos resultados, la ADA recomienda una serie de objetivos a cumplir en el control de los pacientes diabéticos, excluyendo a aquellas pacientes con diabetes gestacional (tabla 7).

		Objetivo de Control	Intensificar intervenciones
HbA1c	%	< 7	> 8
Colesterol Total	mg/dL. mmol/L	< 200 < 5.2	> 230 > 6
LDL	mg/dL. mmol/L	< 100 < 2.6	> 130 > 3.35
HDL	mg/dL. mmol/L	> 40 > 1.1	< 35 < 0.9
Triglicéridos	mg/dL. mmol/L	< 150 < 3.9	> 200 > 5.2
Presión Arterial	mmHg	< 130/80	> 140/90
Consumo de tabaco		No	Si

Tabla 7: Criterios de control en la DM2. Guía de tratamiento de la diabetes tipo 2 (basada en las recomendaciones de la ADA). Los valores de HbA1c, se basan en un rango de normalidad entre 4-6 % (media 5%, DE 0.5). El objetivo de control de 7% equivale a 4 DE por encima de la media. El punto de 8% (intensificar intervenciones) equivale a 6 DE por encima de la media.

Se trata de una serie de consejos de control glucémico, lipídico y de tensión arterial que deben personalizarse, dado que el riesgo de padecer hipoglucemia, de ganar peso o de aparición de otros efectos adversos es variable de un paciente a otro dentro de un marco de control glucémico intenso. No hay datos de ensayos clínicos que nos informen del control glucémico en pacientes que ya presentan complicaciones, en pacientes de edad avanzada (> 65 años) o en niños (< 13 años). En pacientes con una esperanza de vida limitada, así como en individuos que presenten comorbilidad, los objetivos glucémicos no deben ser las mismas que para un adulto diabético. La aparición de una hipoglucemia severa o frecuente indica que debe modificarse el régimen de tratamiento, así como ser menos estrictos con dichos objetivos.

Como se puede apreciar (tabla 7), la ADA recomienda un valor de HbA1c por debajo del 7%. Para valores de HbA1c > 8% la ADA recomienda revisar el régimen terapéutico (Nathan DM et al, 2009).

Este valor es válido para aquellos sistemas de análisis de HbA1c que sigan las recomendaciones del NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program).

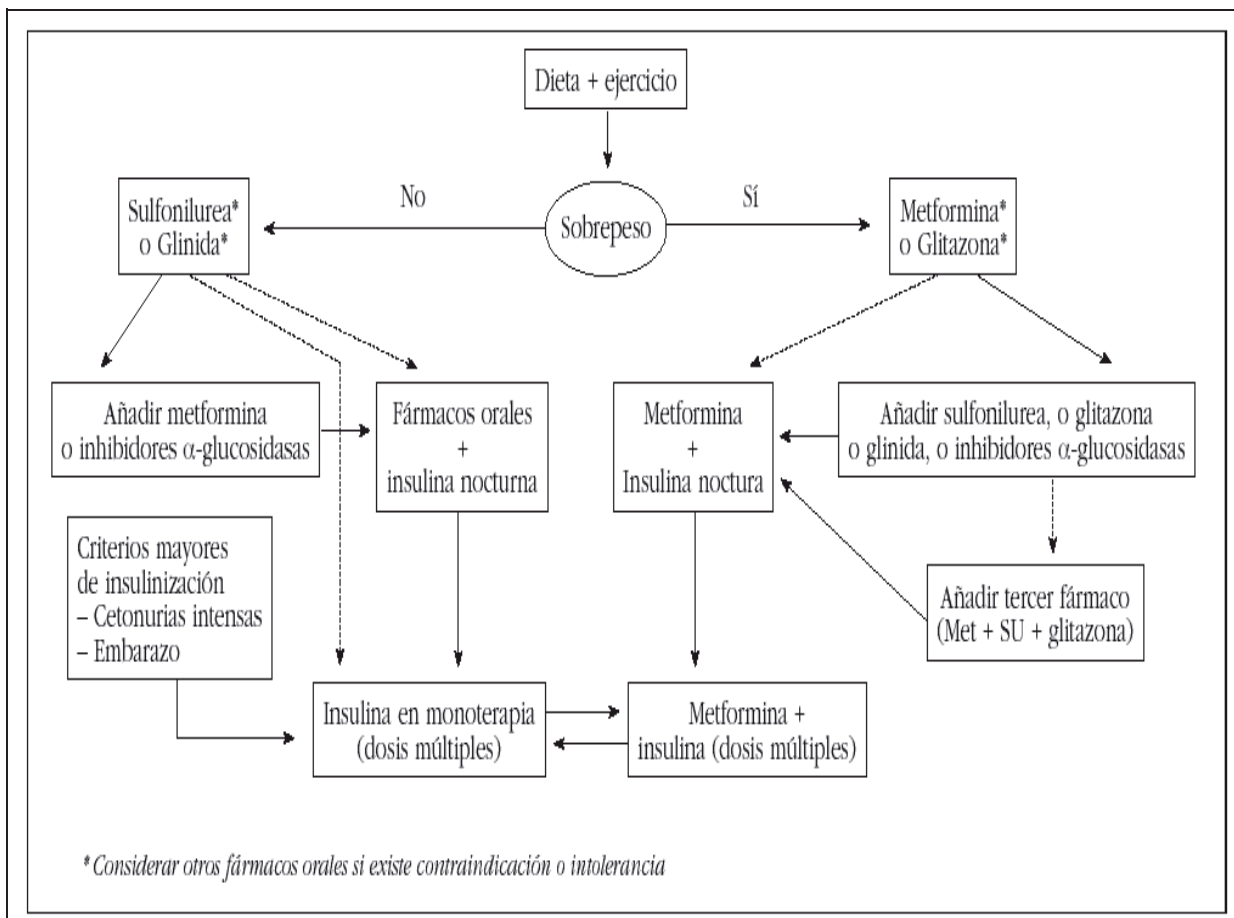


Figura 5: Algoritmo de manejo terapéutico de la DM2. (Nathan DM et al, 2009)

1.1.5.2. Monitorización clínica del control glucémico

Intentaré desarrollar la importancia de la medición de HbA1c, objetivos que podemos plantear y la frecuencia de su uso para un mejor control del diabético, analizar la Automonitorización de la glucosa plasmática y la importancia del Cuidado y control de la Diabetes en el Hospital.

1.1.5.2.1. HbA1c, objetivos y frecuencia de control

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) constituye el mejor parámetro de control glucémico ya que se correlaciona con la aparición de complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo y porque proporciona información sobre el grado de control en los 2-3 meses previos.

Los pacientes con diabetes presentan una elevada morbimortalidad como consecuencia de las complicaciones microvasculares y macrovasculares que comporta la hiperglucemia a largo plazo. En 1998 se publicaron los resultados del mayor estudio de intervención realizado en pacientes diabéticos tipo 2, el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), que demostró que el tratamiento intensivo de la hiperglucemia a largo plazo puede reducir la aparición de complicaciones microvasculares en la diabetes tipo 2 (DM2). La hemoglobina glicosilada (HbA1c) constituye el mejor parámetro de control glucémico ya que se correlaciona con la aparición de complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo y porque proporciona información sobre el grado de control en los 2-3 meses previos. En estudios epidemiológicos se ha observado que, a partir de valores superiores a 8%, aumentan las complicaciones micro y macrovasculares. En estudios de intervención tanto en pacientes con diabetes tipo 1 (DCCT: Diabetes Control and Complications Trial) como en pacientes con DM2 (estudios: Kumamoto, UKPDS y Steno 2 diabetes), los

beneficios en los grupos de terapia intensiva se obtuvieron con valores de HbA1c medios próximos al 7%. A la luz de dichos estudios tanto la American Diabetes Association (ADA) como el Consenso Europeo para el tratamiento de la DM2 han propuesto criterios de HbA1c basados en el intervalo de normalidad utilizado en el estudio DCCT (4-6%, media 5% y DE = 0,5). Sin embargo, mientras que el Consenso Europeo considera buen control una HbA1c < 6,5% y aceptable una HbA1c < 7,5%, la ADA considera como objetivo terapéutico una HbA1c < 7%. En nuestro país, la guía del GedapS propone como objetivo una HbA1c <7% (media + 4 DE) e intensificar las medidas terapéuticas cuando la HbA1c es superior al 8% y propone como indicador para las evaluaciones el porcentaje de pacientes con HbA1c < 8% (media + 6 DE) (GedapS, 2004). Valores de HbA1c por encima del 10% constituyen motivo de priorizar las intervenciones educativas y terapéuticas, habitualmente necesitando de la insulinización o de la derivación al endocrinólogo. Estas cifras objetivo deben ser implementadas en protocolos locales. Los objetivos terapéuticos deben ser más estrictos en los pacientes más jóvenes ya que tienen más posibilidades de desarrollar cualquiera de las complicaciones diabéticas. En estos pacientes se debe perseguir mantener las cifras de HbA1c por debajo del objetivo establecido y se debería intentar alcanzar los mismos al diagnóstico en los primeros seis meses de tratamiento. También se observa que el beneficio es mayor cuando se cambia de un control deficiente a moderado que cuando se cambia de un control moderado a un control de casi normogluceemia (Nathan DM et al, 2009). Estas observaciones evidencian la necesidad de priorizar las intervenciones en los pacientes más jóvenes y en los que tienen peor control metabólico. La determinación de HbA1c debería ser realizada con una periodicidad suficiente que permita detectar cambios terapéuticos. Así, la ADA recomienda, realizar una prueba de HbA1c al menos dos veces al año cuando el paciente presenta un control glucémico

adecuado y trimestralmente cuando se producen modificaciones del tratamiento o no presentan un adecuado control glucémico. La IDF recomienda entre 2 y 6 meses dependiendo del nivel y estabilidad de la glucemia y cambios en el tratamiento. En los pacientes con DM2 sin complicaciones, proponemos realizarla en el contexto de una evaluación general de consecución de objetivos que debería ser, al menos, semestral. Una frecuencia superior (entre dos y tres meses) se recomienda cuando se han introducido cambios importantes en el tratamiento, como la adición de un nuevo fármaco o la insulinización o en los pacientes con automonitorización, cuando los autoanálisis detectan un empeoramiento de las glucemias. En algunos pacientes con diabetes muy leve o de edad avanzada puede ser suficiente con una determinación anual, aprovechando el seguimiento de factores de riesgo cardiovascular. Por tanto, aunque se debe individualizar el número de determinaciones, se deben mantener un número mínimo anual que permita conocer adecuadamente el grado de control del paciente para poder introducir las medidas adecuadas y evitar periodos prolongados de hiperglucemia. En resumen: (Documento de Consenso SED, 2005)

- Debe recordarse la importancia de reducir la HbA1c por la relación de este hecho con la reducción de las complicaciones microvasculares y la neuropatía
- Deben buscarse como objetivo de control glucémico el tener cifras de HbA1c por debajo de 7% (aunque esto será en función del laboratorio de referencia) siendo precisa la intensificación del tratamiento cuando las cifras superan el 8%.
- Se debe buscar un manejo agresivo para conseguir estos objetivos de control en los pacientes jóvenes y principalmente en las fases más precoces de la enfermedad. Un manejo menos agresivo sólo se puede plantear en pacientes con historia de hipoglucemias severas, esperanza de vida limitada, ancianos y en alguna otra situación individual en función de comorbilidades asociadas.

1.1.5.2.2. Automonitorización de la glucosa plasmática.

El Objetivo de control glucémico en pacientes con DM incluye alcanzar glucemias lo más próximas a la normalidad, siempre que no se provoquen efectos no deseados que perjudiquen a los pacientes. La frecuencia de automonitorización sigue sin estar claramente definida, parece obvio aumentarla cuando se producen cambios en las estrategias de terapia o de alimentación, en vacaciones, según la actividad física desarrollada, y en caso de glucemias inestables y tendencia a las hipoglucemias (ADA, 2005). La American Diabetes Association (ADA, 2008) recomienda una frecuencia de tres o más veces al día en pacientes con DM1 y embarazadas tratadas con insulina, pero en pacientes con DM2 la frecuencia recomendada no se especifica. Por el contrario, se recomienda “la suficiente para alcanzar las metas glucémicas”. Esto nos hace plantear si debemos determinar la frecuencia en función del tipo de DM o atendiendo a otros factores, como el tipo de tratamiento, la capacidad de comprensión del paciente, su grado de motivación, etc.(P. Peláez, 2008).

En la DCCT se recomendaban, al grupo de terapia intensiva, perfiles glucémicos antes de cada ingesta y al acostarse (4-5 puntos / día) y medir de manera ocasional, una vez por semana, a las 3.00 horas o en período posprandial. Para el grupo de terapia convencional no se precisaron los tiempos de medición.

En el 2005 (Bergenstal, 2005) propusieron una serie de recomendaciones sobre la frecuencia de automonitorización: al menos 3-4 veces / día para personas con diabetes tanto tipo 1 como tipo 2 que siguen tratamiento intensivo con múltiples dosis o con bomba de infusión de insulina. Para los pacientes que no siguen una terapia intensiva deberán realizarse controles glucémicos al menos 2 veces / día si no alcanzan sus objetivos glucémicos, al menos 1 vez / día si están dentro de los objetivos, y al menos una vez a la semana cuando no reciben tratamiento farmacológico.

Davidson (Davidson MB, 2007) en su dilema sobre la automonitorización realiza un análisis retrospectivo sobre pacientes con DM2, analizando dos grandes estudios (Martin S. 2006, Davis WA. 2007) y sus contradictorias conclusiones, además de analizar otros estudios también con resultados contradictorios (Francoiosi M et al, 2001; Karter AJ et al, 2001; Pocock SJ et al, 2000; Welschen LMC et al, 2005; Sarol JN et al, 2005; Allen BT et al, 1990; Davidson MB, 2005; Davidson MB et al, 2005; Schwedes, 2002; Guerci B, 2003) y el coste tan enorme (Davidson MB, 2007) para el autocontrol (en tiras, medidores, lancetas, soluciones de calibración y baterías) de los pacientes diabéticos no insulidependientes en Estados Unidos, concluyendo que los ensayos clínicos aleatorios disponibles, o no han demostrado un efecto beneficioso en estos pacientes o tenían graves defectos de diseño que invalidan sus resultados por lo que estamos gastando una enorme cantidad de dinero y esos recursos podrían ser mejor invertido en otras áreas del cuidado de la diabetes. (Davis WA et al, 2007, Kempf K et al, 2008)

Otros estudios y pese al moderado nivel de evidencia clínica, disponible hasta la fecha, aceptan las mejoras en el control glucémico con las intervenciones, incluyendo la automonitorización de glucemia en sangre, para diabéticos tipo 2, mejorando los resultados de la evaluación de los pacientes, con tasas de coste – eficacia aceptables (Palmer AJ et al, 2006).

La Automonitorización de la glucosa en sangre (AGS, SMBG en inglés) es una medida disponible para todos los pacientes de nuevo diagnóstico como parte integral del proceso de educación diabetológica, desde luego, siempre en pacientes en tratamiento con insulina (Jhonson JA et al, 2006, Chen HS et al, 2006), la necesidad y número de mediciones diarias necesarias aún no están claras (Welschen et al, 2005). No obstante, la utilidad no está tan testada en pacientes no insulinizados, como ya hemos analizado

anteriormente, por lo que la decisión de recomendarla en este grupo será en base a circunstancias individuales, como puede ser la presencia de hipoglucemias frecuentes, proporcionar información sobre hipoglucemias, si hay variaciones importantes en medidas higienodietéticas (ejercicio, periodos de ayuno, etc.) o valoración de cambios durante enfermedades intercurrentes. (Davidson MB, 2007; Farmer A et al, 2007).

Se debe realizar anualmente una valoración estructurada de las habilidades de Automonitorización, de los resultados que se obtienen y de la calidad y el uso hecho del equipo.

1.1.5.2.3. Cuidado y control de la Diabetes en el Hospital

Recomendaciones generales que establece la ADA (ADA, 2008) para el cuidado y control de los estados de hiperglucemia en el medio hospitalario:

- Todos los pacientes con diabetes ingresados en el hospital debe tener su diabetes claramente identificada en su Historia Clínica.
- Todos los pacientes con diabetes deben tener un orden en la monitorización de la glucosa sanguínea, con los resultados a disposición de todos los miembros del equipo de salud.
- Objetivos de los niveles de glucosa en la sangre:
 - I. En pacientes críticos: los niveles de glucosa en sangre debe mantenerse lo más cerca a 110 mg / dl (6,1 mmol / l) como sea posible y generalmente <140 mg / dl (7,8 mmol / l). Estos pacientes requieren un protocolo de insulina vía intravenosa que demuestre eficacia y seguridad en la consecución de los rangos deseados de glucosa sin aumentar el riesgo de hipoglucemia severa.

- II. En pacientes no críticos: no hay pruebas claras para determinados objetivos de glucosa en la sangre. Dado que los datos de cohortes sugieren que los resultados son mejores en pacientes hospitalizados con glucosa en ayunas <126 mg / dl al azar y todas las mediciones <180-200, estos objetivos son razonables si pueden lograrse de manera segura. La insulina es el medicamento preferido para el tratamiento de hiperglucemia en la mayoría de los casos.
- III. Debido a las preocupaciones sobre el riesgo de hipoglucemia, algunas instituciones pueden considerar estos niveles de glucosa en sangre demasiado agresivos para los objetivos iniciales. A través de la mejora de la calidad, los objetivos de glucosa en sangre deben ser sistemáticamente reducidos a los niveles recomendados.
- La dosis de insulina prandial debe ser ajustada en tiempo en relación a las comidas y debe ser ajustada de conformidad con los niveles de glucosa, medidos previamente con el método POCT. La tradicional escala en los regímenes de insulina es ineficaz como terapia y por lo general no se recomienda.
 - Se recomienda el uso de dosis correctoras o dosis complementaria de insulina, para corregir la hiperglucemia antes de las comidas además de la prevista.
 - La monitorización de la glucosa con las órdenes de corrección de insulina debe iniciarse en cualquier paciente aún no siendo diabético que recibe terapia asociada con alto riesgo para hiperglucemia, incluyendo altas dosis de terapia con glucocorticoides, la iniciación de la enteral o la nutrición parenteral, o de otros medicamentos tales como octreotida o medicamentos inmunosupresores. Si la hiperglucemia se documenta y persistente, el inicio del bolo / basal de

insulina puede ser necesaria. Estos pacientes deben ser tratados con el mismo objetivos de la glucemia que los pacientes con diabetes conocida.

- Un plan para el tratamiento de la hipoglucemia debe establecerse para cada paciente. Episodios de hipoglucemia en el hospital deben ser rastreados.
- A todos los pacientes con diabetes admitidos en el hospital se le debe realizar la medición de HbA1c, si el resultado de las pruebas en el anterior 2-3 meses no está disponible.
- El Centro debe de tener un plan de educación en diabetes incluidos "La enseñanza de aptitudes para la supervivencia" y debe ser desarrollado para cada uno de los pacientes.
- Los pacientes con hiperglucemia en el hospital que no tienen un diagnóstico de diabetes deben tener planes apropiados para su seguimiento, una vez dados de alta y registrar su atención de forma documentada.

La gestión de la diabetes en el hospital es examinado de forma exhaustiva en un examen técnico ADA (Clement S et al, 2004). Esta revisión, así como una declaración de consenso por el Asociación Americana de Endocrinos Clínicos (AACE) con el copatrocinio de ADA (AACE, 2004; Garber AJ et al, 2004) y un informe conjunto de un grupo de trabajo sobre el tema de ADA-AACE (AACE / ADA, 2006), constituye la base para el debate y las directrices en este tema.

La literatura sobre pacientes hospitalizados con la hiperglucemia generalmente se describe tres categorías:

- Diabetes con Historia Clínica: la diabetes ha sido previamente diagnosticados y es reconocido por el paciente su tratamiento médico.

- Diabetes no reconocida: la hiperglucemia (glucemia en ayunas de 126 mg / dl o glucosa en sangre aleatoria de 200 mg / dl) se producen durante la hospitalización y confirmó como la diabetes después de la hospitalización por los criterios de diagnóstico estándar, pero no reconocidas como tratamiento médico de la diabetes durante la hospitalización.
- Hiperglucemia relacionados con el hospital: hiperglucemia (niveles de glucosa en sangre en ayunas 126 mg / dL o al azar de glucosa en la sangre > 200 mg /dL) se producen durante la hospitalización que vuelve a la normalidad después del alta hospitalaria.

La prevalencia de la diabetes en pacientes adultos hospitalizados no se conoce con precisión. En el año 2000, el 12,4% de los ingresos hospitalarios en los EE.UU. que figuran la diabetes como un diagnóstico, pero esto es probablemente una subestimación. La prevalencia de la diabetes en adultos hospitalizados se estima entre el 12-25%, dependiendo de la minuciosidad utilizada en la identificación de los pacientes. En el año 2003, hubo 5,1 millones de hospitalizaciones con diabetes diagnosticada, las tasas fueron un 2,3 veces mayor que en 1980 (CDC, 2003).

La gestión de la hiperglucemia en el hospital fue considerado tradicionalmente secundaria en importancia a la condición de que pida la admisión (ACE / ADA, 2006). El rápido crecimiento de la literatura y el uso de la evidencia científica que apoya el control dirigido de la glucosa en el hospital para la mejora de los pacientes y su repercusión a dado buenos resultados sobre la mortalidad, la morbilidad y el cuidado en general. La Hiperglucemia en el hospital puede ser el resultado de múltiple factores, estrés, descompensación de tipo 1, tipo 2, u otras formas de la diabetes, y / o puede ser iatrogénica o hiperglucemia provocada por agentes, tales como los glucocorticoides o vasodpresores (American Diabetes Association, 2008).

En España se ha publicado recientemente un documento de consenso sobre el tratamiento de la hiperglucemia en los hospitales, aceptado por varias sociedades científicas españolas (Pérez Pérez A et al, 2009): Sociedad Española de Diabetes (SED), Sociedad Española de Medicina Interna SEMI), Sociedad Española de Cardiología (SEC), Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) y Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN).

En la actualidad existe un porcentaje desproporcionado y creciente de los pacientes hospitalizados con diabetes, aunque frecuentemente está infraestimado (Carreño MC et al, 2000; Moghissi E, 2004; Donnan P et al, 2000; Moghissi ES et al, 2005; Clement S et al, 2004; Levetan CS et al, 1998; Umpierrez GE et al, 2002). Conforman un 30-40% de los pacientes atendidos en los servicios de urgencias hospitalarios, un 25% de los hospitalizados, tanto en áreas médicas como quirúrgicas, y alrededor del 30% de los pacientes sometidos a cirugía de derivación aortocoronaria. Ello es consecuencia del aumento en la prevalencia de la diabetes mellitus, así como de la comorbilidad asociada y procedimientos diagnósticos y terapéuticos indicados que requieren de la hospitalización. Además, los pacientes con diabetes permanecen en el hospital una media de 1-3 días más que los no diabéticos, y los pacientes con hiperglucemia al ingreso es más probable que requieran la utilización de la unidad de cuidados intensivos (UCI).

El reconocimiento del impacto de la hiperglucemia en la morbimortalidad y costes de los pacientes hospitalizados también es creciente (Umpierrez GE et al, 2002; Liebl A et al, 2002; Mata M et al, 2002; Oliva J et al, 2004; Sleiman I et al, 2008). En la actualidad, se dispone de datos experimentales sobre los mecanismos potenciales y de estudios clínicos observacionales y de intervención que apoyan el hecho de que la hiperglucemia, además de ser un marcador de gravedad, conlleva importantes efectos

adversos que influyen en el pronóstico, incluido el incremento de la mortalidad, de las tasas de infección y estancia hospitalaria (Umpierrez GE et al, 2002; Capes SE et al, 2001; Baird TA et al, 2003; Golden SH et al, 1999; Zerr KJ et al, 1997). Finalmente, algunos estudios sugieren que un control más riguroso de la glucemia en pacientes críticos con y sin diabetes puede mejorar el pronóstico (Furnary AP et al, 2003 y 1999; Van den Berghe G et al, 2001; Malmberg K et al, 1995 y 1997).

Estos resultados han sustituido el concepto que proponía mantener al paciente hospitalizado dentro de límites de glucemia considerados “seguros” (150-250 mg/dl) por otro en el que se aboga por un abordaje más activo que tiene por objetivo un control más exigente de la glucemia. Relacionado con esta hipótesis, en los últimos años, el manejo de la hiperglucemia durante la hospitalización ha adquirido una especial relevancia y se han establecido recomendaciones que sugieren que el objetivo de glucemia durante el ingreso hospitalario debería ser el de la normoglucemia (Standards of medical care in diabetes, 2009; Garber AJ et al, 2004; Bode BW et al, 2004; ACE-ADA, 2006; Inzucchi SE, 2006). Sin embargo, la norma en la mayoría de los centros sigue siendo el bajo reconocimiento de la hiperglucemia, y en los pacientes hospitalizados en los que consta el diagnóstico de diabetes o hiperglucemia, el manejo de la misma es pobre (Umpierrez G et al, 2006; Knecht LA et al, 2006; Schnipper JL et al, 2006; Cook CB et al, 2007; Wexler DJ et al, 2007).

Así, en 999 sujetos hospitalizados en 44 hospitales norteamericanos con el diagnóstico de diabetes, el 60% tenía al menos una glucemia > 250 mg/dl y entre el 18 y el 38% presentaron glucemias > 200 mg/dl durante 3 días consecutivos³⁰. En el estudio de Knecht (Knecht LA et al, 2006), la mayoría de los pacientes tenía glucemias elevadas y en torno a un tercio mantenía glucemias medias > 200 mg/dl, mientras que, por el contrario, sólo el 11% presentó ≥ 1 episodio de glucemia < 70 mg/dl. Sin embargo, lo

más preocupante es que en este estudio únicamente se modificó el tratamiento en el 34% de los pacientes. En el estudio de Wexler (Wexler DJ et al, 2007) el 16% de los pacientes con diabetes tipo 1 y el 35% de los pacientes con diabetes tipo 2 tratados previamente con insulina recibieron tratamiento insulínico con pautas correctoras de insulina rápida (*sliding scales*) solas.

Las causas del control deficiente son múltiples e incluyen el mal control previo, las dificultades del tratamiento de la hiperglucemia durante la hospitalización y la falta de conocimientos/familiarización acerca del tratamiento con insulina y la inercia clínica (Cook CB et al, 2007; Trujillo JM et al, 2008; Cook CB et al, 2008). En este sentido, es conocido que los requerimientos de insulina para mantener la glucemia dentro de límites aceptables durante la hospitalización oscilan de forma notable por modificaciones del aporte de nutrientes (ayuno o reducción de comidas, aporte de glucosa intravenosa, nutrición enteral o parenteral), la liberación de hormonas de contrarregulación como respuesta al estrés, la utilización de fármacos con efecto hiperglucemiante y otros factores. La hiperglucemia parece desempeñar un papel importante como medida de seguridad para evitar las hipoglucemias. Durante la hospitalización, además de los factores de riesgo clásicos de hipoglucemia, están presentes factores de riesgo adicionales, tales como la reducción repentina de la dosis de corticoides, la capacidad alterada de los pacientes para detectar los síntomas, la reducción de la ingesta oral, los vómitos, la reducción o retirada de la nutrición parenteral/enteral o la glucosa IV. La conciencia alterada por la anestesia puede también alterar los síntomas hipoglucémicos típicos. Por tanto, la hipoglucemia, aunque infrecuente, es un motivo de preocupación importante en los pacientes hospitalizados con diabetes y es una barrera importante en la optimización del control glucémico en la hospitalización (Trujillo JM et al, 2008; Brunkhorst FM et al, 2007). La inercia clínica, que lleva a la no modificación del

tratamiento cuando la situación lo requiere, es especialmente acentuada con la utilización de las pautas de insulina rápida sin insulina basal, de forma que si se prescriben al ingreso del paciente, es muy probable que se mantenga durante la estancia hospitalaria aunque el control sea deficiente (Knecht LA et al, 2006; Cook CB et al, 2007; Wexler DJ et al, 2007). Finalmente, la infrautilización de la infusión de insulina IV y, sobre todo, la sobreutilización de las pautas de insulina rápida solas son factores que contribuyen de forma relevante al deficiente control de la hiperglucemia en la hospitalización (ACE-ADA, 2006; Umpierrez GE et al, 2007; Queale WS et al, 1997).

Según este documento de consenso los **Objetivos del control glucémico en el paciente hospitalizado** deben ser (Pérez Pérez A et al, 2009):

Estudios preliminares en pacientes críticos mostraron que un mayor control de las glucemias se traducían en mejores resultados (Furnary AP et al, 2003 y 1999;; Malmberg K et al, 1995 y 1997). Un estudio realizado en un único centro en pacientes postoperados de cirugía cardíaca (Van den Berghe G et al, 2001) encontró que el mantenimiento estricto de la normoglucemia (glucemia entre 70 y 110 mg/dl) reducía la mortalidad. Sin embargo, estudios posteriores no han logrado reproducir esos resultados y han encontrado que el tratamiento intensivo con insulina para obtener la normoglucemia aumenta el riesgo de hipoglucemia, cuya aparición constituye un factor pronóstico independiente de mortalidad (Van den Berghe G et al, 2006; Devos P et al, 2007; Brunkhorst FM et al, 2008; Wiener RS et al, 2008; Treggiari MM et al, 2008). En un ensayo clínico con un diseño “antes-después” (Krinsley JS, 2004) se encontró que la aplicación de un protocolo dirigido a mantener glucemias por debajo de 140 mg/dl en pacientes críticos se asociaba a una reducción de la mortalidad, la morbilidad y la estancia en la UCI sin un aumento significativo en el riesgo de hipoglucemia.

Sobre la base de los anteriores estudios, se han establecido nuevas recomendaciones para el manejo de la hiperglucemia en el hospital, como las del American College of Endocrinology (Garber AJ et al, 2004). Éstas incluyen objetivos para los pacientes hiperglucémicos con diabetes y sin diabetes, tanto en estado crítico como no crítico y se han incorporado en los Standards of Medical Care in Diabetes de la American Diabetes Association (ADA, 2009):

1. Pacientes en estado crítico: glucemia lo más próxima posible a 110 mg/dl y generalmente < 140 mg/dl. Estos pacientes requerirán habitualmente insulina IV.
2. Pacientes en estado no crítico: lo más cerca posible de los siguientes valores, teniendo en cuenta la situación clínica, como glucemia preprandial < 130 mg/dl y glucemia posprandial < 180 -200 mg/dl.

La evidencia para establecer los objetivos para los pacientes no críticos es menor y se basa en los resultados de estudios epidemiológicos y fisiológicos. En espera de datos de estudios prospectivos, las recomendaciones sugieren que los objetivos de glucemia durante el ingreso hospitalario en los pacientes no críticos deberían ser los propuestos para los pacientes ambulatorios.

El mayor riesgo de hipoglucemia con los protocolos de tratamiento intensivo con insulina para mantener la normoglucemia ha obligado a suspender prematuramente 2 ensayos clínicos recientes en pacientes críticos (Van den Berghe G et al, 2006; Devos P et al, 2007). Sin embargo, este mayor riesgo no se ha observado en otros protocolos de tratamiento de pacientes críticos con insulina en perfusión continua por vía IV en los que se monitorizan los valores de glucemia frecuentemente (Braithwaite SS et al, 2008). La eficacia y la seguridad de esos protocolos deberán, sin embargo, probarse en nuevos ensayos clínicos. Mientras tanto, la opinión dominante en la actualidad es la de perseguir objetivos de control glucémico más conservadores hasta disponer de los re-

sultados de estos estudios (Kitabchi AE et al, 2008). Tanto en situación crítica como no crítica, para establecer los objetivos deben tenerse en cuenta la situación del paciente y los medios disponibles para realizar el tratamiento. En los pacientes con elevado riesgo de hipoglucemia o bien muy ancianos, baja expectativa vital, y en general cuando el alivio sintomático sea la principal y única consideración en el paciente hospitalizado, los objetivos deben ser menos estrictos. También es aconsejable iniciar el protocolo con objetivos de glucemia menos estrictos y posteriormente reducirlos hasta llegar a los valores recomendados.

1.1.6. Educación Diabetológica

La Educación para la Salud (EPS, en inglés DSME, Diabetes Self-Management Education) es esencial en el abordaje terapéutico del diabético. No podemos introducir la Dieta, el ejercicio y la medicación sin informar al paciente sobre su importancia y sin motivarlo para que adquiera protagonismo en el control de su enfermedad. Así se manifiesta en la Declaración de Saint Vincent, donde se afirma que ninguno de los objetivos que se proponen podrá cumplirse a menos que se desarrollen programas efectivos de educación en todos los niveles asistenciales y hace referencia al papel estratégico de la Atención Primaria (Krans HMJ et al, 1992).

La educación para la autogestión en la diabetes es el actual proceso que utilizamos para facilitar el conocimiento, habilidad y capacidad necesaria para el autocuidado, este proceso incorpora las necesidades, objetivos y experiencias de la vida de la persona con diabetes y se debe regir con normas basadas en la evidencia científica. La educación en diabetes es eficaz para mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida, al menos a corto plazo (Brown SA, 1999; Norris SL et al, 2001; Norris SL et al, 2002; Norris et al, 2003; Gary TL et al, 2003; Deakin T et al, 2005; Renders CM et al, 2001). No existe un estándar para los procesos o programas que se desarrollan, unos incorporan estrategias conductuales y psicosociales para la mejora de los resultados (Funnell MM et al, 2003; Roter DL et al, 1998; Barlow J et al, 2002; Skinner TC et al, 2003), otros muestran la edad y el nivel cultural como elementos para la mejora (Brown SA et al, 1999; Anderson RM et al, 2005; Sarkisian CA et al, 2003; Chodosh J et al, 2005; Anderson-Lftin W et al, 2005) y otro grupo donde la educación es el eje central (Norris et al, 2003; Deakin T et al, 2005; Renders CM et al, 2001; Mensing CR et al, 2003; Rickheim PL et al, 2002).

La EPS pretende que las personas estén mejor preparadas para pensar por sí mismas, tomar sus propias decisiones y fijarse metas realistas. El objetivo a lograr es que las personas estén y vivan lo mejor posible. La diabetes es una enfermedad crónica y de tratamiento complejo. Desde su diagnóstico, el diabético tiene que realizar un laborioso autocuidado que va desde el autoanálisis, el ajuste del tratamiento dietético y farmacológico, el manejo de técnicas de autoinyección hasta otros aspectos como el cuidado de los pies, la higiene, etc. Está claro que el manejo de la diabetes está en manos del propio diabético. Los profesionales sanitarios somos asesores y colaboradores de los diabéticos pero el éxito en el manejo de la enfermedad depende fundamentalmente de los mismos pacientes, de que hallan aprendido a convivir y a actuar en relación con su enfermedad. Los profesionales sanitarios nos enfrentamos a una difícil tarea, que es la de educar. Sólo se alcanzará el éxito si todos los implicados en la atención a las personas con Diabetes reconocen la necesidad del componente educacional, y se asume alguna forma de aprendizaje y entrenamiento en métodos educativos (Funnell MM et al, 2008).

La educación individual es el pilar fundamental del proceso educativo. Es la más adecuada como primer acercamiento al paciente, en el momento del diagnóstico o en el primer contacto con el equipo de salud. Y es también necesaria para la educación continuada durante toda la vida. Tiene en la entrevista clínica y la atención longitudinal los instrumentos idóneos para conseguir una mayor eficiencia en el proceso de adquisición de conocimientos y modificación de actitudes y hábitos. Este proceso debe ser continuado en el tiempo y no contemplado como una actividad puntual, de aquí la importancia de establecer un plan educativo individualizado y de graduar en el tiempo los objetivos a alcanzar, reforzando periódicamente el entrenamiento conductual a través

de la relación longitudinal entre los profesionales sanitarios y las personas con diabetes (Brown SA et al, 2005; Polonsky WH et al, 2003; Bodenheimer T et al, 2005).

El establecimiento de comportamientos saludables, de hábitos de cuidados no sólo depende del "*saber*", de que esa persona sepa lo que es bueno y aconsejable para la salud; también dependen del "*querer*", de que esa persona decida adoptar determinados comportamientos de salud; y por último una vez que toma la decisión depende del "*poder*", de que tenga a su alcance los medios necesarios para realizar dicho comportamiento.

Hay una serie de "máximas", que son fundamentales en educación y que deberemos tener siempre presentes (Grupo Diabetes SAMFyC, 2008):

La educación no se debe concentrar toda al inicio del diagnóstico.

La educación no puede ser puntual, tiene que ser continuada.

La educación es un proceso largo que requiere insistencia y paciencia. Es fundamental insistir, insistir,...., insistir ("técnica de gota a gota").

No iniciar un nuevo tema de educación sin haber consolidado el anterior.

Nunca ser punitivos. Tener una actitud comprensiva. Nuestros diabéticos "no son héroes" son personas normales y corrientes, y no es fácil cambiar de la noche a la mañana costumbres o hábitos que hemos tenido toda la vida.

Nunca intentar motivar a través del miedo. No da resultados a largo plazo. Utilizar siempre estímulos positivos. Hablar siempre de ganancias, nunca de pérdidas.

Debemos ser flexibles, adaptar el proceso educativo y los objetivos a la persona diabética y no al revés.

1.2. Point Of Care Testing

1.2.1. Generalidades

El aspecto de la medicina de laboratorio conocido como POCT (Point of care Testing; en español PLAP, Pruebas en el lugar de asistencia al paciente) se ha convertido en una parte significativa de las pruebas que se realizan en pacientes. El término, "point-of-care testing(pruebas en el punto de atención)", no se presenta formalmente en la literatura hasta 1994.

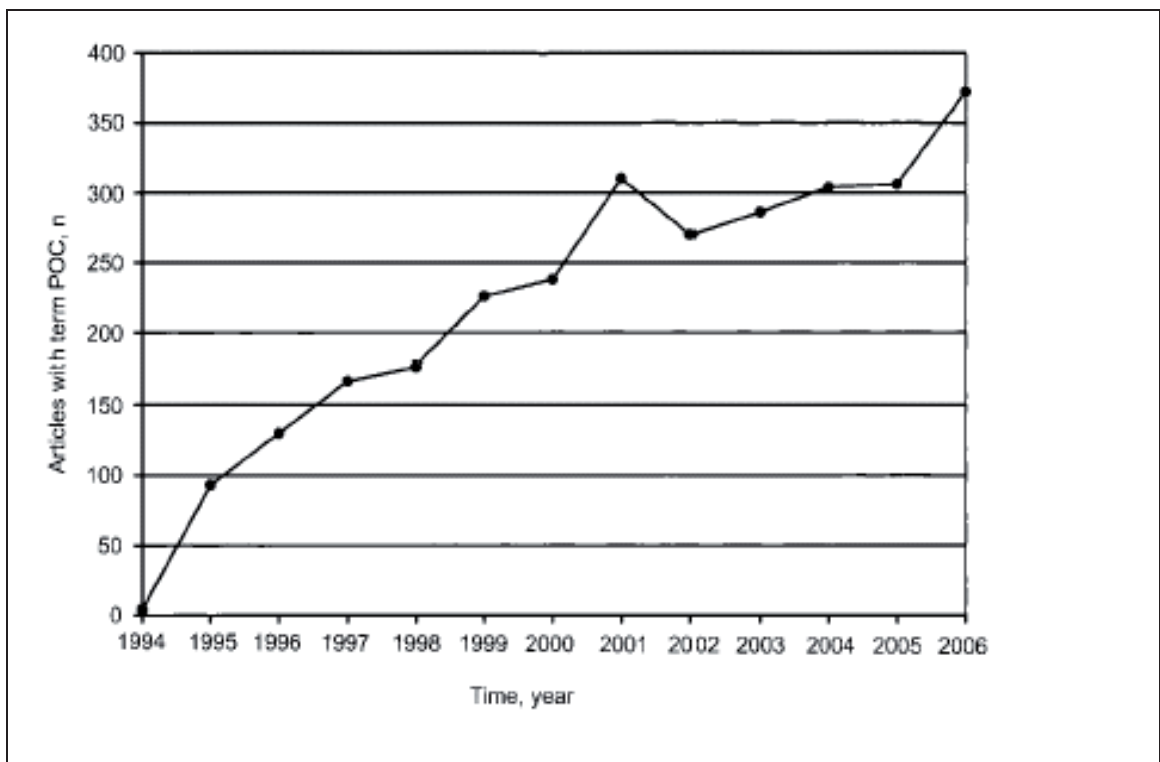


Figura 6: Gráfico de número de artículos publicados con el término “point-of-care” utilizada en el título o el resumen. Búsqueda realizada en MEDLINE (Kazmierczak S, 2008).

Hoy, sin embargo, el significado y las implicaciones de las pruebas en el punto de atención son reconocidos y comprendidos por casi todos los que trabajan en el mundo sanitario. Si bien estas pruebas han sido un componente de las pruebas de laboratorio antes de 1994, principalmente en las determinaciones bioquímicas de

glucosa en sangre y orina y pruebas de embarazo para la gonadotropina coriónica humana, cambios en la prestación de asistencia sanitaria y los avances tecnológicos han permitido que las pruebas POCT se conviertan en un mayor componente de las técnicas que se aplican en el proceso de atención al paciente.

Hoy en día, una increíble amplia gama de analitos se pueden medir utilizando la tecnología POCT; aunque el número total de los analitos que se pueden medir utilizando los métodos de ensayo de POCT, no es aún tan amplio en comparación con la que se encuentra en los laboratorios convencionales, la gama actual que nos ofrece el mercado es similar a lo que se puede encontrar en muchos pequeños laboratorios (Kazmierczak S, 2008). Mejoras en las pruebas y en las tecnologías de los analitos que pueden ser medidos, han afectado a una gran variedad de proveedores de servicios de salud y a los propios pacientes.

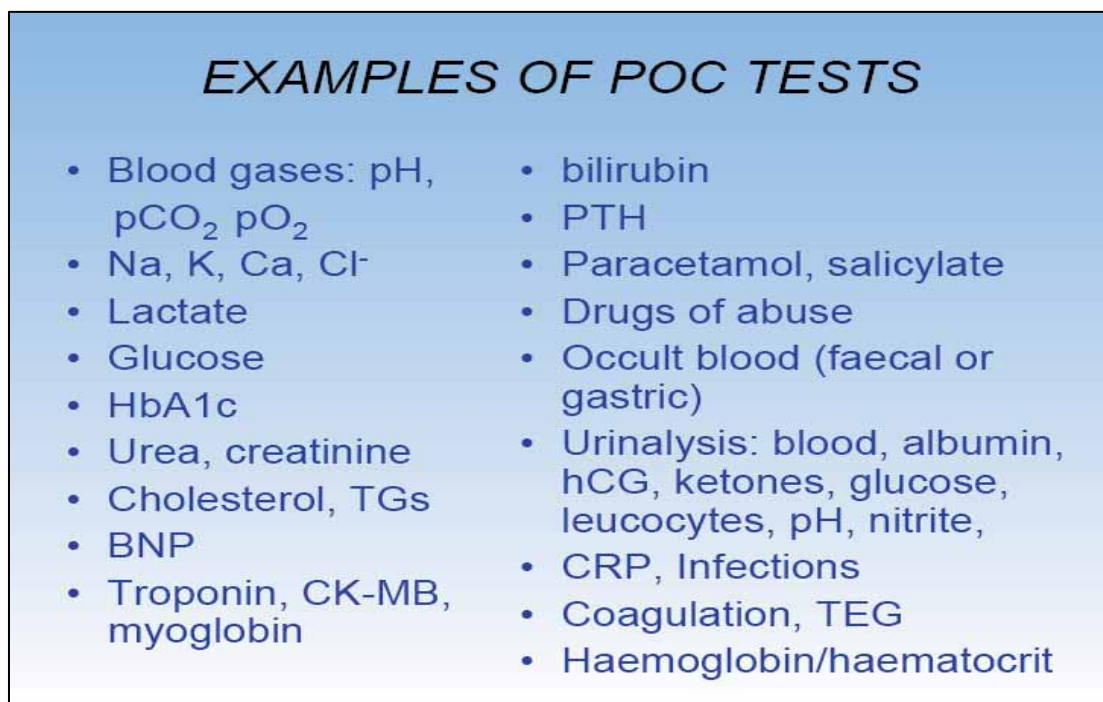


Figura 7: Ejemplos de la gama de analitos que se pueden medir en la actualidad, utilizando la tecnología POCT.

Las pruebas en el punto de atención han ayudado a ampliar la práctica de los proveedores en atención primaria, permitiendo pruebas que se llevarán a cabo en el momento del contacto inicial, la posibilidad del acto único en consultas de especialistas, permitió a las personas vigilar el autocontrol de su enfermedad en el hogar y ha permitido al personal sanitario de emergencias evaluar el estado bioquímico del paciente en el mismo momento de la actuación. La rápida y generalizada aplicación de sistemas de pruebas en el punto de atención ha llevado a algunos a preguntarse si nos estamos moviendo con demasiada rapidez en la adopción de esta tecnología. Estudios recientes indican que a pesar de los importantes avances en las tecnologías médicas, incluida el POCT, no ha habido un aumento correspondiente en la calidad de la prestación de asistencia sanitaria (Price CP et al, 2007). La aprobación de estas diferentes técnicas debería estar asociada con mejoras en la calidad de la atención de los pacientes y en los resultados de salud, y también su viabilidad económica. Mientras que los proponentes del POCT se basan en la inmediatez de los resultados, los datos relativos a la verdadera efectividad clínica de estos, a menudo, carecen de evidencias. Una reducción en el tiempo del resultado de la prueba sin ningún tipo de reducción en el tiempo a la intervención o al tratamiento del paciente debe plantearnos si el POCT es realmente beneficioso y necesario.

El POCT ha logrado avances significativos durante la última década, pero aún quedan muchos retos, estos desafíos incluyen el desarrollo y producción de tecnologías que son lo suficientemente sólidas como para entornos caracterizados por numerosos usuarios con diferentes niveles de experiencia y formación, y utilización de muestras que pueden no ser los óptimos; la captura y registro de los resultados de los puntos de atención de las pruebas y incorporar esta información en el registro de paciente, y

cambiar la práctica de la medicina a fin de que los beneficios del punto de atención de la prueba puede ser integrada en el proceso de atención al paciente.

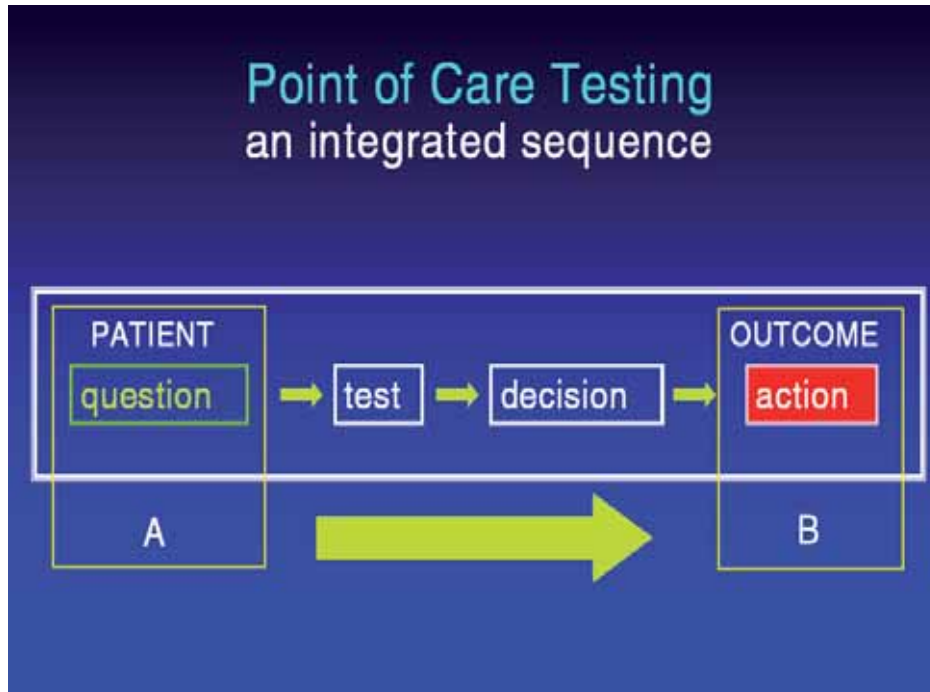


Figura 8: Los proponentes del POCT se basan en la inmediatez de los resultados y la decisión terapéutica. El Objetivo que se persigue es generar un resultado rápidamente para que pueda instaurarse un tratamiento apropiado, mejorando el estado clínico del paciente. La prueba sólo será beneficiosa para el paciente si se realiza una acción apropiada en base al resultado.

1.2.1.1. Concepto.

Point-of-Care Testing (POCT) se define como el conjunto de pruebas diagnósticas realizadas en el punto de cuidado del paciente o cerca de él. Suponen una opción que permite realizar los análisis allí donde y cuando se necesiten mejorando la calidad asistencial.

Se considera como pruebas POCT, todas aquellas magnitudes biológicas que se determinan en un entorno próximo al lugar de asistencia al paciente, fuera del Laboratorio, y que son llevadas a cabo por personal ajeno al mismo.

Las mediciones realizadas con glucómetros portátiles suponen un buen ejemplo de POCT.

Este tipo de análisis ha existido siempre y, a lo largo de la historia, ha tenido diversos nombres dependiendo de la sociedad científica que hiciese la definición o del lugar donde se realizara el análisis (en casa, en el hospital, en una consulta de primaria, etc). Ejemplos de estas denominaciones son: “Patient Focused Testing (PFT)”, “Ancillary Testing (AT)”, “Value-added Testing (VT)”, “Waived Testing (WT)”, “Near Patient Testing (NPT)”, “Alternative Site Testing (AST)”, “Bedside Testing (BT)”, “Decentralized Testing (DT)”, “Distributed Testing (DT)”. “Análisis a la cabecera del paciente”, etc. Tantas denominaciones es una demostración, por si misma, de las diferentes situaciones en la que este tipo de tecnologías pueden aplicarse.(Burnett D, 2000; CLSI / NCCLS, 2002; CLSI / NCCLS, 2004; CLSI / NCCLS,2006; Khandurina J et al, 2002; Kost GJ, 2002; Reid PP et al, 2005; Nichols JH,2006; Price CP 2004).

1.2.1.2. Características.

La importancia del POCT en la clínica es indudable, pero es necesaria la gestión de las pruebas por parte del Laboratorio. La adopción del control de las pruebas por un especialista supone la introducción de los debidos controles de calidad y programas de garantía de calidad.

En la actualidad asistimos a un incremento notable de las técnicas que pueden realizarse en el lugar de atención al paciente. El desarrollo de nuevas tecnologías, una instrumentación más segura y la creciente fiabilidad de los sistemas de información, están contribuyendo de manera decisiva a que este tipo de mediciones se vayan implantando cada día con más frecuencia.(NACB, 2006)

Entre los parámetros disponibles en POCT contamos con: glucosa, hemoglobina, hematocrito, pO₂, SO (saturación de oxígeno), K⁺, Na⁺, Mg⁺⁺, Ca⁺⁺, Lactato, pH, pCO₂, TCO₂, HCO₃⁻, osmolalidad calculada, PT, PTT, plaquetas, fósforo, cloro, creatinina, BUN, mioglobina, CK-MB, troponina T ó I, etc...

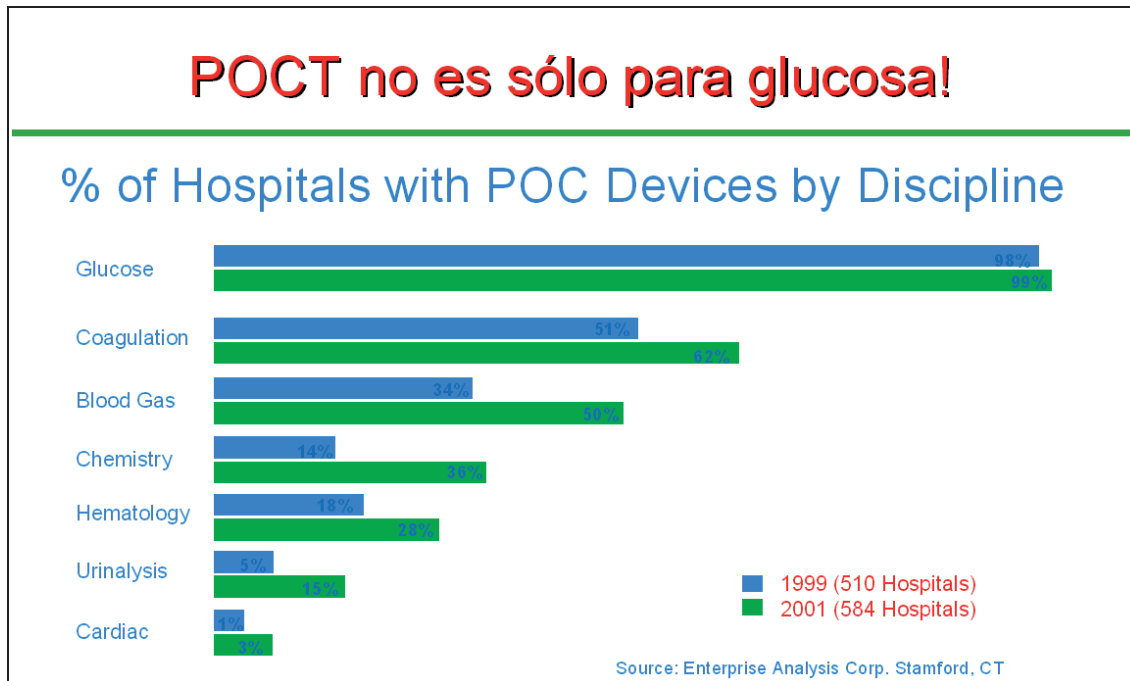


Figura 9: El aumento de las técnicas POCT es constantemente creciente en los diferentes hospitales (en la figura se observa el aumento en sólo dos años)

El criterio principal para la introducción del POCT, en el ámbito hospitalario, suele ser el tiempo de respuesta, además de otros aspectos como la frecuencia de mediciones (glucómetros) o la disminución cuantitativa de las muestras (neonatología). Las condiciones clínicas del paciente, su ubicación en el hospital o el régimen terapéutico, pueden requerir que las determinaciones de algunos parámetros críticos se necesiten a demanda para que las acciones terapéuticas se realicen sin demora. Además, los sistemas POCT aportan otros beneficios como la satisfacción del paciente y la posible reducción de la estancia hospitalaria. En el ámbito extrahospitalario los criterios

suelen ser organizativos, basados en el confort de los pacientes, evitando desplazamientos, favoreciendo el acto único, por parte de los diferentes especialistas y facilitando aumento del autocontrol tutelado.

1.2.1.3. Ventajas e inconvenientes.

Antes de implantar un sistema POCT hay que tener en cuenta las ventajas y los inconvenientes derivados de esta acción.(Guía SEQC, 2006; Price et al, 2006)

Entre las **ventajas** descritas, destacan:

a) En los pacientes hospitalizados:

- La manipulación y el transporte de las muestras es mínimo, lo que permite minimizar algunos errores y demoras en la fase preanalítica.
- La medición la realiza el personal de las unidades de hospitalización, que también proporciona otros cuidados al paciente. Esto disminuye el número de personas que lo atienden, lo que suele aumentar la satisfacción y confianza del mismo.
- La actuación del clínico puede beneficiarse, de la posibilidad de realizar las determinaciones en el lugar donde realiza la asistencia al paciente:
 1. Reduce el tiempo para la toma de decisiones.
 2. Permite una intervención terapéutica más rápida.
 3. Reconocimiento precoz de situaciones críticas.
- Estratificación rápida de los pacientes en las áreas de urgencias
- Reducción de las complicaciones peri o postoperatorias
- Reducción de la estancia en las visitas de urgencias
- Reducción de la estancia en las unidades de enfermos críticos
- Simplificación de los procesos administrativos y de circuitos hospitalarios
- Menor pérdida de sangre iatrogénica

b) En el paciente ambulatorio:

- Menor número de visitas
- Menor número de desplazamientos
- Menor tiempo necesario para el control de su patología, sobre todo las crónicas
- Posibilidades de realizar autocontrol tutelado de su enfermedad

También se describen **inconvenientes** derivados del uso de estos sistemas:

- Uno de los principales problemas es el derivado de la inexactitud y, por tanto, de las posibles diferencias en relación con los resultados proporcionados por el Laboratorio.
- Es necesario asegurar una idónea formación de todo el personal, en muchos casos muy numeroso, que utiliza estos equipos, tanto inicial como continuada.
- Los instrumentos pueden encontrarse muy dispersos en el hospital, centros de atención primaria, domicilios, unidades de emergencias, etc, lo que obliga a crear estructuras diferenciadas para la supervisión de los equipos.
- La necesidad de desarrollar un programa de control de la calidad adecuado y establecer un calendario de mantenimiento de los instrumentos.
- El coste por medición, expresado únicamente como consumo de reactivos directos, normalmente es superior al del Laboratorio.
- Escaso almacenamiento de los resultados de las pruebas en el lugar de asistencia al paciente en la historia clínica del paciente.
- Inadecuada o nula identificación del paciente.
- No procesamiento de materiales de control de calidad y/o la pobre respuesta en caso de resultados anómalos del control de calidad.

- Elevada movilidad del personal en la unidades donde se lleven a cabo pruebas en el lugar de asistencia al paciente lo que supone la realización de este tipo de pruebas por personal no autorizado
- Aumento de la carga de trabajo para el personal de enfermería, que suele ser el que realiza todo el proceso.
- Facilidad para realizar pruebas innecesarias dada la total disponibilidad tecnológica
- Falta de registro histórico de resultados

1.2.1.4. Formación.

Cuando se seleccione un analizador o sistema, debe tenerse en consideración el nivel de formación y entrenamiento necesarios para poder implantarlo. Dependiendo de la complejidad de la prueba a realizar o del método / sistema analítico que se ha de emplear, tanto la competencia como la formación del personal ha de ser más o menos exigente (Guía SEQC, 2006)

Tanto la formación inicial como la formación continuada deberán estar siempre supervisadas y coordinadas por el Coordinador POCT del laboratorio. En caso de que existan supervisores locales de las pruebas en el lugar de asistencia al paciente, estos deberán estar involucrados en la formación del personal a su cargo. Esta formación podrá ser impartida por el personal del Laboratorio o bien se podrá incluir en la misma al proveedor de los analizadores, siendo siempre recomendable que se tengan en cuenta las recomendaciones del mismo a este respecto.

La formación deberá incluir el proceso completo del análisis, es decir, desde la preparación del paciente hasta el informe de resultados. Es recomendable que esta formación contemple como mínimo los siguientes aspectos:

- Preparación y toma de muestras al paciente.
- Procesamiento y manejo de especímenes y muestras.
- Procesamiento de materiales de control de calidad.
- Posibles limitaciones del método e interferencias.
- Informe y almacenamiento de resultados.
- Competencias del operador.
- Mantenimiento preventivo de los sistemas.
- Identificación, solución y documentación de incidencias según las normas establecidas.
- Demostración del funcionamiento del instrumento.

Es conveniente que exista documentación acerca de la formación impartida que permita asegurar la competencia de cada operador, así como un listado del personal formado y por tanto autorizado para poder trabajar en los puntos de pruebas en el lugar de asistencia al paciente.

El Coordinador POCT debe establecer un programa periódico de formación continuada que, junto con la evaluación de la competencia técnica de los operadores, permita asegurar la fiabilidad de los resultados proporcionados por los sistemas analíticos, dicho programa deberá realizarse de forma periódica permitiendo actualizar el listado de los operadores autorizados para trabajar con los sistemas.

La evaluación de la competencia debería incluir como mínimo los siguientes aspectos:

- Observación directa del procesamiento de muestras, incluyendo, si procede, la preparación del paciente, manejo de la muestra y su procesamiento.
- Supervisión del informe y almacenamiento de resultados.

- Revisión cuando proceda de los resultados de pacientes, resultados del control de calidad analítico, programas de supervisión externa de la calidad y registros de mantenimientos preventivos y correctivos.
- Observación directa de los mantenimientos y/o funciones de chequeo realizadas en los sistemas.
- Comprobación de las características de las pruebas mediante el análisis de muestras previamente analizadas, muestras internas ciegas o muestras para ensayos de aptitud.
- Comprobación de la capacidad de resolución de problemas.

1.2.1.5. Conectividad.

El autocontrol sanguíneo está considerado como uno de los tres apoyos fundamentales para permitir un adecuado control metabólico de las personas con diabetes. Los medidores de glucosa han sufrido enormes avances en los últimos años, permitiendo realizar determinaciones de glucosa en pocos segundos y almacenar los resultados obtenidos, para luego ser revisados, en sus memorias internas. Aún así, el diario para apuntar los controles glucémicos continúa siendo un fiel acompañante para la mayoría personas con diabetes.

El desarrollo de la tecnología informática abre nuevas posibilidades para mejorar el control de la diabetes. Una de ellas es la recogida de los datos de los glucómetros a través de un interfaz (medio que permite el flujo de información entre aplicaciones informáticas, conecta diversos tipos de hardware y permite interactuar con el propio usuario) mediante un cable o por medios inalámbricos infrarrojos. Los datos recogidos pueden ser posteriormente procesados, permitiendo generar gráficas y resúmenes que colaboran a una optimización del ajuste terapéutico de la diabetes mediante el

establecimiento de objetivos personalizados. Por tanto, los programas informáticos gestores de información de las glucemias capilares, determinadas mediante glucómetros, son una realidad clínica al día de hoy. Todas las marcas de medidores de glucemia capilar tienen su propio programa de gestión de información que genera informes y gráficas. En aquellos casos en los que la compañía dispone de infusores continuos de glucosa, el programa puede gestionar también los datos de estos dispositivos (CLSI / NCCLS,2006)

En las últimas décadas hemos asistido a un proceso continuado de informatización de la mayoría de las actividades económicas, laborales y sociales del mundo occidental. Dentro de este proceso, se ha generado un enorme interés en el desarrollo de herramientas de “e-salud”, entendida ésta, tal como quedó definida en la declaración ministerial sobre “e-salud” de la Unión Europea de 22 de Mayo de 2003: “utilización de las tecnologías de la información y comunicación (TIC) modernas para solucionar las necesidades de los ciudadanos, pacientes, profesionales de la salud, proveedores de salud y autoridades políticas”. Dentro de este amplio concepto de *e-salud*, un elemento que ha generado un gran interés, tanto en sectores públicos como privados, es animar a los profesionales de la salud a traspasar sus historias clínicas en papel a sistemas de almacenamiento electrónico de la información que empleen sistemas de ayuda a la decisión, con la intención de mejorar el proceso de atención sanitaria a todos los niveles.

En nuestro estudio, utilizamos un sistema POCT consistente en glucómetros portátiles conectados “on line” con el laboratorio central. Antes de distribuir los aparatos por las distintas Unidades del Centro valoramos:

1. La existencia de una justificación clínica basada en la necesidad de disponer de información en un período de tiempo concreto y que tenga una influencia significativa en las decisiones terapéuticas y/o en la atención al paciente.
2. Disposición de instrumentación fiable y de calidad.
3. Instrumentación sencilla y de fácil manejo para el personal de enfermería.
4. Instrumentación y procedimientos evaluados previamente por responsables del laboratorio.

1.2.2. Glucómetros

1.2.2.1. Repaso histórico

Históricamente, uno de los mayores avances en el tratamiento de diabetes fue la introducción de pequeños glucómetros portátiles con tiras reactivas de química seca que permiten la monitorización frecuente de la glucemia capilar en insulino dependientes y sujetos tratados con antidiabéticos orales.

El desarrollo histórico de este tipo de análisis se inicia a finales del siglo XIX cuando se comenzó a utilizar el “reactivo de Benedict” (solución de sulfato de cobre, ácido cítrico y carbonato de sodio) para determinar cualitativamente la presencia de glucosa en orina.

Este test adquirió su mayor auge a partir de 1921 con el descubrimiento de la insulina. En 1941, Walter Compton y Maurice Treneer desarrollaron el primer test de química seca en forma de tabletas reactivas (Clinitest reagent tablets). Estas tabletas contenía reactivos similares a los del test de Benedict pero en seco por la adición de hidróxido de sodio. El agua requerida para la reacción química procedía de la muestra

de orina. Más tarde, en 1950, se utilizó el concepto de química seca para el desarrollo de tabletas reactivas “Acetest” para la determinación de cuerpos cetónicos en orina.

El primer reactivo seco en forma de tira se introdujo en 1956, “Clinistix system”: una tira que encapsula todos los reactivos necesarios en una matriz porosa para medir glucosa en orina.

Los componentes básicos de toda tira reactiva de química seca comprenden tres capas: una capa de soporte, una zona reflectante y otra zona reactiva. El agua requerida para que ocurra la reacción química procede de la muestra, ya sea orina, plasma, suero o sangre total, y disuelve los enlaces químicos de la tira. El color resultante de la reacción puede ser interpretado visualmente o utilizando un reflectómetro.

El descubrimiento de las enzimas, como la glucosa oxidasa, resultó más ventajoso que otras reacciones. Las tiras “Clinistix” contenían las enzimas glucosa oxidasa y peroxidasa junto con un cromógeno que producía el cambio cromático. El resultado se comparaba visualmente con una carta de colores para obtener un valor semicuantitativo. Aunque la medida de glucosa urinaria resulta fácil y relativamente económica, no es capaz de indicar una hipoglucemia ya que, el resultado se puede falsear por el inicio de la excreción renal de glucosa.

Los mismos principios enzimáticos empleados en el sistema “Clinistix” fueron utilizados en 1964 para desarrollar la “Dextrostix”, una tira que estima semicuantitativamente la glucosa en sangre. La glucosa oxidasa, la peroxidasa y un cromógeno son de nuevo incorporados en forma seca a una tira y después cubiertos por una membrana semipermeable. Se pone una gota de sangre en la tira y la glucosa soluble es filtrada a través de la membrana para reaccionar con los reactivos, resultando la formación de un color azul. Las células sanguíneas se eliminaban del área del test mediante un lavado y el color formado se comparaba con una escala de colores. La

intensidad del color producido en la tira dependía de la concentración de glucosa de la muestra, mientras mayor fuera la concentración, mayor intensidad adquiría el color.

Los resultados de estas tiras son semicuantitativos porque las comparaciones de colores dependen de la habilidad del lector. Además, un inconveniente a considerar es que, muchos diabéticos tienden a tener dificultades visuales como consecuencia de su enfermedad, lo cual interfiere en la interpretación de pequeñas variaciones de color.

Actualmente existen varias tiras que no requieren el lavado celular de la superficie, sin embargo requieren un intervalo de tiempo preciso de medida y la interpretación mediante tablas colorimétricas.

En 1969 se introdujeron por primera vez los reflectómetros. Miden la luz reflejada del color de la tira y convierten la señal en concentración de glucosa. Estos glucómetros originalmente eran grandes y pesados y la lectura se obtenía a través de un dial con aguja que era calibrado con una concentración de glucosa determinada. La principal ventaja de estos aparatos es que los resultados dejaron de ser semicuantitativos y, aunque el rango analítico era estrecho, se eliminó la fuente de errores que suponía obtener resultados comparando la tira con una carta de colores. Aún así, los glucómetros pueden seguir siendo una fuente de error si el usuario no sigue escrupulosamente las instrucciones del fabricante. Entre los errores más comunes destacan el almacenaje incorrecto de las tiras, la dificultad en obtener suficiente cantidad de sangre capilar y la introducción incorrecta del programa a seguir por el aparato. También supone un paso crucial realizar la aplicación de la muestra en el tiempo establecido y, para el caso de las tiras más antiguas en las que hay que eliminar los eritrocitos, limpiar adecuadamente la tira. El posicionamiento de la tira en el glucómetro es importante, puesto que si no se hace adecuadamente, puede alterar el resultado de la medición. Además este tipo de

glucómetros están diseñados de tal manera que requieren mantenimiento para que el sistema óptico esté siempre limpio.

Otro tipo de aparatos son los que miden la absorbancia de la luz a una determinada longitud de onda. Utilizan un reactivo de química seca en el cual los reactivos se encapsulan en el interior de una microcubeta que automáticamente dispensa 5 μL de la muestra en la cámara donde ocurre la reacción. Un ejemplo de sistema Point-of-Care que utiliza este principio es el “HemoCue B”.

Los glucómetros han evolucionado mucho desde la aparición de los primeros reflectómetros, ahora son pequeños, compactos, fáciles de usar y minimizan los errores de uso por parte del operador. La aparición de tecnología con la que no es necesario limpiar la tira, la iniciación automática de la secuencia de análisis, el reducido volumen de sangre requerido (aproximadamente 2 μL) y la aparición en pantalla de señales para advertir al usuario de errores o para recordarle la realización del adecuado mantenimiento, son algunos ejemplos de los avances tecnológicos que han repercutido en la minimización de los errores.

A finales de la década de los 80, fueron lanzados al mercado los **biosensores**. Estos dispositivos miden una señal electrónica generada por una reacción química. La mayoría de los sistemas utilizan un sensor y una tira con un electrodo-sensor en el que se ubica una enzima que catalice la reacción de la glucosa con un mediador implicado en la reacción redox. El primer sensor que medía glucosa en sangre, “ExacTech (Medisense)” usaba electrodos que contenían glucosa oxidasa y ferroceno como mediador. El área de test del electrodo-sensor estaba compuesta de dos partes: una zona bioactiva que contenía la glucosa oxidasa y el ferroceno y una zona formada por el electrodo de referencia. Los electrodos de última generación tienen tres zonas, ésta

última se incorpora para ajustar interferencias derivada de agentes reductores como los uratos, el ácido ascórbico y el paracetamol.

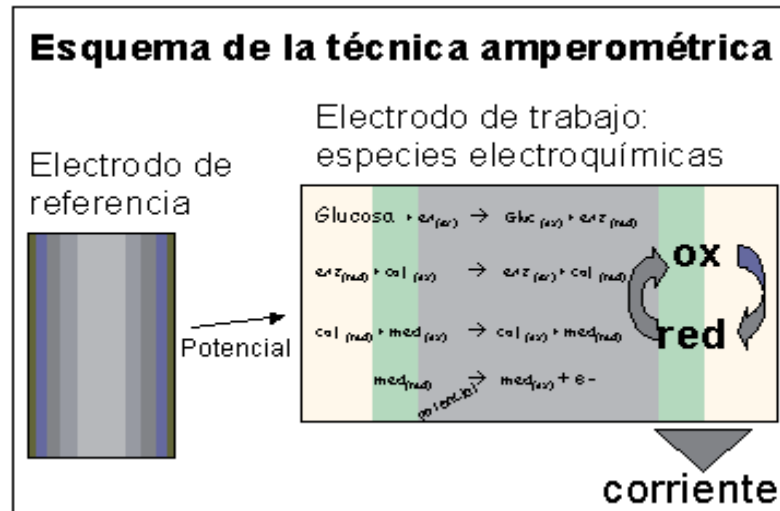


Figura 10: Esquema de la técnica que usan los biosensores. La celda convencional consta de dos electrodos, uno de referencia y otro de trabajo. En estas celdas, el electrodo de referencia suministra un potencial de referencia, respecto al que es aplicado un potencial al electrodo de trabajo. Debido a este potencial aplicado sobre el electrodo de trabajo, las especies electroactivas presentes serán capaces de oxidarse o reducirse en su superficie (reacciones redox), generando una corriente debida al pasaje de electrones a través del circuito. La magnitud de la corriente es proporcional a la concentración del analito. Un ejemplo de las sustancias electroquímicas sería: enzima o "enz" (glucosa deshidrogenasa), cofactor o "cof" oxidado (NAD⁺), cofactor reducido (NADH), mediador o "med" (fenantrolinquinona). Otras abreviaturas utilizadas: gluc, glucosa; red, reducido; ox, oxidado.

Cuando se aplica una gota de sangre al área del test, la glucosa es oxidada a gluconolactona y la glucosa oxidasa reducida. Los electrones liberados son absorbidos por el ferroceno para formar ferrocinium, el cual es entonces oxidado en el electrodo y la corriente de electrones resultante es proporcional al nivel de glucosa en sangre.

Los biosensores requieren un mantenimiento mínimo, porque la gota de sangre se aplica en el electrodo que queda fuera del aparato y nunca entra en contacto con los componentes internos del glucómetro.

Casi todos los glucómetros utilizan tiras que contienen glucosa oxidasa, hexoquinasa o glucosa deshidrogenasa. Los glucómetros que tienden a producir interferencias con drogas y otros componentes endógenos de la sangre son los que utilizan glucosa oxidasa, mientras que la hexoquinasa y la glucosa deshidrogenasa tienden a interferir menos. El resultado de la concentración de glucosa se da mediante una pantalla digital. La mayoría de los aparatos ofrecen rangos de medida entre 1.7-33.3 mmol/L (30-600 mg/dL).

La IFCC recomienda que los glucómetros den el resultado de sus mediciones como concentración de glucosa en plasma independientemente del tipo de muestra o la tecnología empleada para el análisis. (D`Orazio P et al, 2005; Savoca R et al, 2006; Mappes RP et al, 2002).

1.2.2.2. Situación actual

Desde la publicación en 1993 de los resultados del estudio DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) se corroboró definitivamente que el tratamiento sustitutivo con insulina convenía que fuera lo más intensivo posible (3 dosis de insulina mejor que 2) para poder conseguir perfiles de glucemia lo más parecido a lo normal, obligando a un mayor número de mediciones de los niveles de glucosa y evitar así el desarrollo del síndrome tardío (retinopatía, nefropatía, polineuropatía, etc.). Los medidores personales de glucemia han alcanzado en la actualidad una especificidad (p.e.: sistemas glucosa-oxidasa) y precisión (p.e.: coeficiente de variación o CV de 10-15%) muy notables, y son de uso generalizado en el mundo desarrollado: todas las personas con diabetes tipo 1 deben realizar al menos 3 mediciones diarias y más del 33 % de las que tienen diabetes tipo 2 realizan autoanálisis en Estados Unidos, lo que supone, desde el punto de vista del gasto sanitario, más de 3000 millones de dólares

anuales (Davidson MB, 2005). Sin embargo, a pesar de las indiscutibles mejoras, la medición discontinua precisa una punción capilar que, aunque mínima, sigue siendo dolorosa.

Simultáneamente al desarrollo de los medidores personales discontinuos, también por los años 80 apareció un sistema de páncreas artificial (Biostator) para uso hospitalario e investigación que incluía el concepto de medición continua de glucosa venosa. Este dispositivo disponía de una línea procedente de una vía venosa por la que se obtenía sangre hasta un sistema glucosa-oxidasa continuo, y por otra vía venosa se infundía la glucosa e insulina calculadas según un sistema de algoritmos matemáticos. Sin embargo, sus aplicaciones escasas, dimensiones enormes y otros inconvenientes, lo relegaron como instrumento de investigación. Más adelante, con las grandes mejoras técnicas de tipo mecánico y electrónico, se lograron infusores de insulina del tamaño de un paquete de cigarrillos (bombas programables de insulina) y surgió de nuevo la necesidad de un sistema de medición continua de glucosa que fuese también de reducido tamaño, transportable, incruento y fiable. Pero esta necesidad (siempre frenada por su enorme complejidad técnica) no se detectó hasta que no se hizo patente el gran mercado que podría tener un sistema de estas características (evitar pinchazos en los dedos, prever hipoglucemias, etc.) una vez visto el éxito comercial de los medidores de glucemia capilar. Esto es lo que realmente ha llevado a múltiples compañías a crear instrumentos de monitorización continua de glucosa en los últimos 5-10 años (existen actualmente más de 70 firmas comerciales volcadas en esta carrera tecnológica) (Vidal-Ríos P et al, 2007).

1.2.2.3. El control de calidad.

El control de calidad analítico es una parte muy importante del sistema de gestión de la calidad, cuyo propósito es asegurar la fiabilidad de los resultados de las pruebas realizadas. Los laboratorios tienen establecidos estadísticas, CC (Control de Calidad, en inglés QC) y programas de AC (Aseguramiento de la Calidad, en inglés QA), desde hace muchos años, con la adopción de normas prácticamente universales. El POCT no es un fenómeno nuevo, medidores de glucosa han estado en la sala con nosotros durante décadas al igual que los analizadores de gases, sin embargo aún presentan dilemas su reglamentación en cuanto al CC y la dependencia o relación que debe existir con el laboratorio. Muchos dispositivos de nueva generación están diseñados específicamente para el personal clínico, para sustituir totalmente la prueba de laboratorio equivalente, lo que le permite realizarla de forma permanentemente en el punto de atención al paciente. Ahora encontramos que muchos de estos modernos analizadores no encajan con los sistemas tradicionales de control de calidad de laboratorio, debido a que no fueron diseñados para ser utilizados en laboratorios (Martin CL, 2008). Un programa de CC adecuado para un sistema basado en tiras reactivas debe de ser utilizado cada día de uso del analizador, porque el lector no tiene ningún control de calidad independiente electrónico de verificación a diferencia de muchos de los analizadores basados en cartucho.

El procesamiento del material de control de calidad debería llevarse a cabo por el propio personal que realiza las pruebas y debe estar bien establecido, por protocolo, qué acciones realizar cuando se obtenga un resultado de control de calidad fuera del intervalo establecido para el mismo.

Se recomienda la participación en un programa de control de calidad externo para los sistemas analíticos de pruebas en el lugar de asistencia al paciente, siempre que

ello sea posible. El programa de control de calidad para las pruebas en el lugar de asistencia al paciente debe estar claramente definido y documentado, y debe garantizar la calidad de las fases preanalítica, analítica y postanalítica incluyendo identificación y preparación del paciente, recogida e identificación de la muestra, procesamiento de la misma y exactitud de resultados.

El programa de control al que han de estar sometidas las pruebas en el lugar de asistencia al paciente debe reflejar una exigencia en función de la complejidad tecnológica y, sobre todo, de la influencia del resultado en la posterior actuación médica sobre el paciente. Si el resultado obtenido puede conllevar una acción médica inmediata sobre el paciente, la prueba debe estar sometida al grado máximo de control de calidad, independientemente de la complejidad tecnológica del analizador con que se realice la misma. (Guía SEQC, 2006; Price CP et al, 2004).

II. Objetivos

El criterio cada vez más extendido del Control Estricto de la Glucemia para la mejora en pacientes hospitalizados y sobre todo, en servicios de cuidados críticos, han creado la necesidad de sistemas de medición de glucemia capilar; su uso, extendido en todos los centros sanitarios y su importancia en las decisiones terapéuticas, hace que el Laboratorio tome iniciativas para garantizar la exactitud de los resultados.

Objetivo de la Tesis

Implantar un Sistema Analítico para el seguimiento estricto de la glucemia capilar, garantizando la exactitud de los resultados, en el Área Sanitaria de Especialidades Virgen Macarena.

Objetivos parciales, durante el proceso de Implantación

2.1. Evaluación, previa a la implantación del nuevo sistema, de los glucómetros sin control de calidad en el Hospital:

Evaluar la precisión de los glucómetros de uso en esos momentos en el hospital, en relación al método de referencia del Laboratorio.

2.2. Implantación de un sistema de control de calidad de los glucómetros con conexión *on-line* en Atención Especializada del Área Virgen Macarena:

2.2.1. Implantar un sistema de control de calidad de los glucómetros por soporte informático para conseguir y mantener los objetivos analíticos recomendados por las organizaciones internacionales ADA/AACC/NACB.

2.2.2. Implantación de los glucómetros conectados *on-line* al laboratorio, sustituyendo los antiguos glucómetros, en toda la Atención Especializada del Área

2.2.3. Formar a todos los profesionales implicados en el desarrollo del proyecto en paralelo a la implantación del sistema en toda el Área.

2.2.4. Racionalizar el consumo de tiras de glucosa: Control del consumo.

2.3.5. Implantar un seguimiento continuo, protocolizando e informando a todos los servicios y unidades del Área.

2.3. Implantación de los glucómetros con conexión *on-line* en Atención Primaria.

2.3.1 Implantar los glucómetros conectados *on-line* en 2 centros de Atención Primaria para incluirlos en el sistema de control de calidad de POCT.

2.3.2. Evaluación técnica del autoanálisis (control del glucómetro de los pacientes) y educación diabetológica.

2.3.3. Mejorar el control glucémico de los pacientes diabéticos con autocontrol, que realizan el autoanálisis en atención primaria.

III. Material y Métodos

3. Material y Métodos.

3.1. Material

Material y equipos de laboratorio.

- 3.1.1. Glucómetros, tiras de medición y controles de calidad de Medisense Precision Pcx® (Abbott®).
- 3.1.2. Sistema de gestión de datos QC Manager (Abbott®).
- 3.1.3. Autoanalizador ADVIA 2400 (Siemens®).
- 3.1.4. HPLC Adams HA 8160 (Menarini®).

3.1.1. Equipos de determinación de glucemia portátiles

3.1.1.1. Características

Monitor portátil El diseño portátil del monitor permite que se pueda llevar fácilmente hasta el paciente para realizar el análisis.

Introducción simplificada de datos. El monitor contiene un lector de códigos de barras integrado que permite al usuario introducir la identificación del paciente, la identificación del usuario, el número de lote de la tira de prueba y otros datos importantes mediante una simple lectura de un código de barras.

Empleo sencillo Para realizar un análisis, se inserta una tira de prueba en el puerto correspondiente del monitor y se aplica una pequeña gota de sangre en el área válida en la tira de prueba.

Resultados rápidos de la prueba. El monitor comienza el análisis tan pronto como se detecta la muestra en la tira de prueba. Los resultados aparecen en 20 segundos.

Aprendizaje sencillo. El diseño y modo de empleo del monitor son similares a otros monitores, por lo que resulta sencillo enseñar a realizar las pruebas.

Control de contagios. El riesgo de contaminación del usuario y del paciente es mínimo puesto que la sangre no entra en el monitor.

Tecnología de la tira. El sistema Precision PCx utiliza una tecnología única de biosensores para obtener resultados precisos sobre un amplio margen de niveles de hematocrito y tipos de muestras del paciente. Las tiras de prueba Precision PCx y Precision PCx *Plus* con tecnología TrueMeasure™ están aprobadas para utilizarse con muestras de sangre entera arteriales, venosas, capilares y neonatales.

Mantenimiento mínimo. La superficie exterior del monitor necesita limpiarse únicamente una vez al día o según convenga y las baterías deben cambiarse cuando sea necesario.

Calibrado preciso. El código de barras en cada etiqueta del sobre con las tiras de prueba asegura un calibrado preciso antes de empezar cada análisis.

Opciones de seguridad integradas. Las opciones del monitor Precision PCx permiten que los requisitos de identificación (ID) del paciente y del usuario, incluyan una longitud mínima y máxima.

Otras opciones de seguridad incluyen:

Intervalo de CC – requiere pruebas de control de calidad a intervalos regulares.

Seguridad del usuario – limita el acceso a los incluidos en la lista de usuarios certificados.

Seguridad del lote de tiras – analice únicamente con lotes de tiras de prueba aprobados.

Seguridad de la prueba. Informa de la prueba de control como Apto / No apto.

De esta manera se evita que se realicen análisis de pacientes mientras el monitor está en el modo de prueba de control.

Gestión de los datos de paciente y control de calidad. El monitor puede almacenar hasta 4.000 pruebas de pacientes y 1.000 pruebas de control. Todos los datos almacenados pueden cargarse automáticamente en el sistema de gestión de datos (QC Manager) utilizando el soporte de anclaje o un cable serie.

Interconexión de los datos. El sistema de gestión de datos QC Manager proporciona un medio sencillo y automático para recoger, crear informes y enviar datos al Sistema Informático del Laboratorio (Laboratory Information System, o LIS) o al Sistema Informático del Hospital (Hospital Information System, o HIS).

Alimentación por baterías. El monitor utiliza 2 baterías alcalinas AA estándar o el lote de baterías recargables. La duración media de las baterías alcalinas es de 60 días, basados en aproximadamente 30 pruebas al día.

Mantenimiento. El monitor necesita poco mantenimiento de rutina. Durante las pruebas, la muestra permanece fuera del monitor, lo que reduce considerablemente la posibilidad de contaminación. Se recomienda limpiar diariamente la superficie externa del monitor. El monitor solamente necesita limpiarse con un paño humedecido con agua o una esponja y un detergente suave. Se aconseja que el monitor esté apagado mientras se limpia. No se utiliza ningún disolvente. No se debe sumergir en ningún líquido, ni se debe introducir el monitor en un autoclave.

Dimensiones:

Longitud: 19,7 cm

Anchura: 7,5 cm

Grosor: 5,1 cm

Peso: 280 gramos

Componentes:

Los componentes de este sistema (Sistema *PCx /QC manager* de Abbott Medisense) conectados *on line* a la red informática del Hospital, incluyen.:

- Glucómetro *Precision PCx*.
- Docking Station: Punto donde descansa el glucómetro a modo de teléfono inalámbrico, que conecta el glucómetro a la red del Hospital.
- Cobox: terminal de conexión a la red.
- Servidor en el Servicio de Bioquímica Clínica.

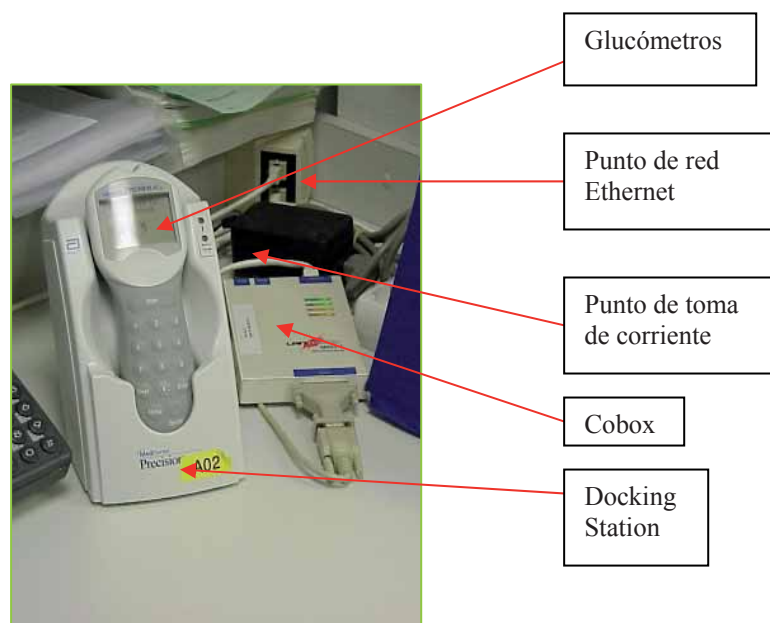


Fig. 11: Muestra el soporte que se utiliza para transmitir datos y recargar las baterías y un glucómetro transfiriendo datos a la Central de Datos del Laboratorio (la transmisión es en sentido bidireccional) y los componentes necesarios para la conexión.

Conexión entre equipos:

Cada *docking station* necesita una dirección IP, un punto de red Ethernet y dos puntos de toma de corriente AC. La estación central de datos necesita dos tomas de corriente más que las *docking stations*.

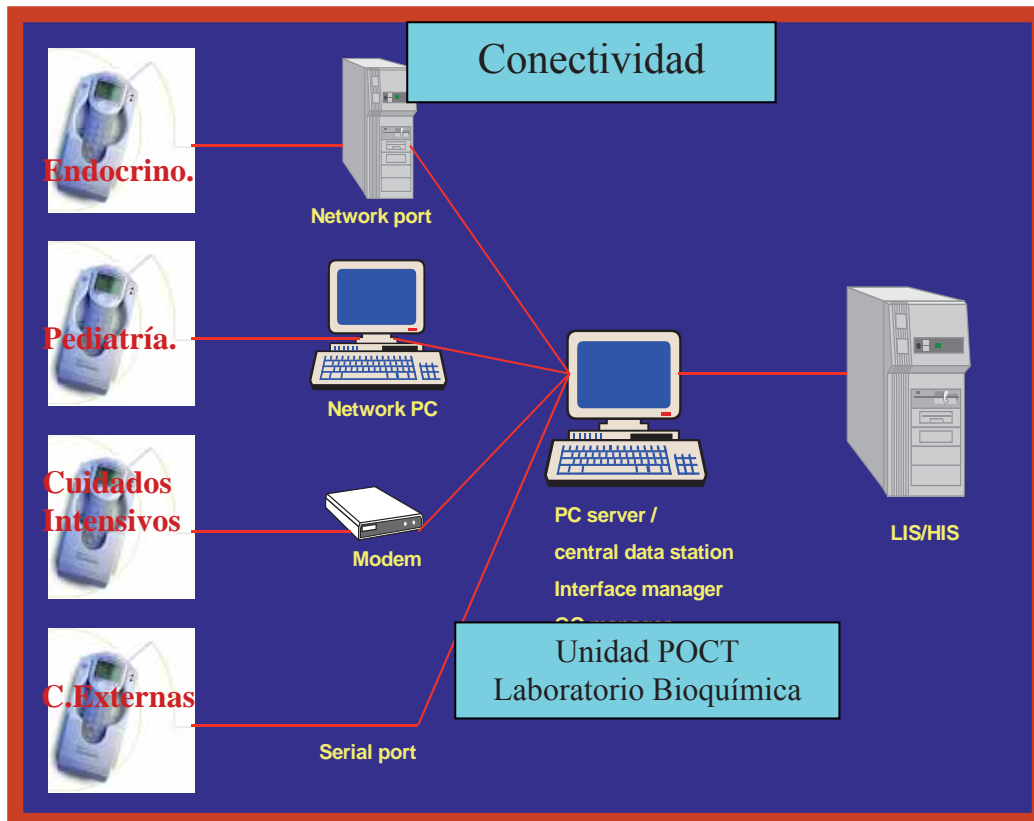


Fig. 12: Muestran las diferentes posibilidades de Transmisión a la Central de Datos del Laboratorio. El proyecto se basa en la utilización de glucómetros portátiles controlables por el laboratorio gracias a su conexión *on line* al sistema informático del Hospital. El monitor almacena las pruebas de los pacientes y los controles, que envía al sistema de gestión de datos por medio del soporte de anclaje. El sistema de gestión de datos (QC manager) envía los datos al LIS y este a su vez al HIS. En el Laboratorio de Bioquímica se instala la estación Central en un Servidor, para recibir toda la información y gestionarla, a tiempo real.

3.1.1.2. Tiras reactivas de electrodos (Precision PCx)

Estas tiras utilizan la tecnología de biosensores y tienen las siguientes características:



- Química: GDH-NAD-PQ (200 mv).
- Resultados en 20 segundos.
- Puede aplicarse una segunda gota antes de 30 seg.
- La tira se puede tocar.
- Absorción capilar doble.
- Cantidad de muestra necesaria: 2.5 μ L.
- Rango de medida: 20-600 mg/dL.
- Los resultados >600 mg/dL, <20 mg/dL: aparecen en pantalla como Alto y Bajo.
- Rango de hematocrito: 20-70%.
- Temperatura de almacenamiento: 10° a 40°C.

Fig. 13: Tira reactiva de electrodo con sistema de absorción capilar.

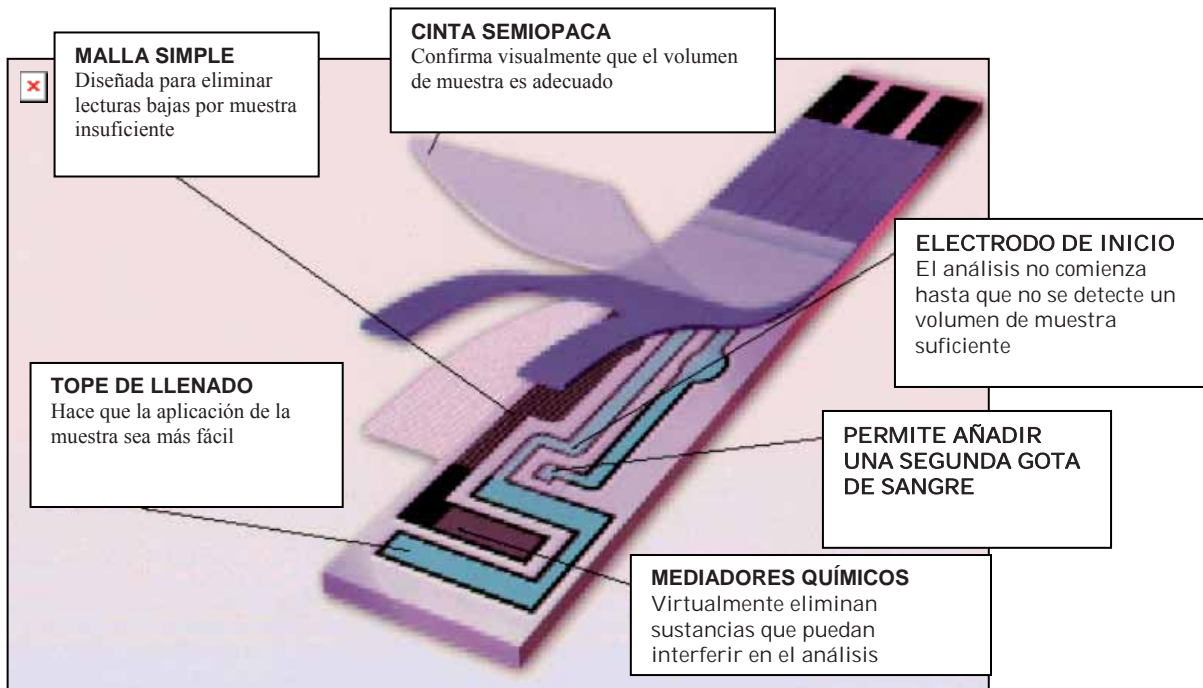


Fig. 14: Diferentes capas de las que se compone la tira reactiva.

Esta tira no tiene efecto de insuficiente volumen de muestra puesto que está diseñada para no comenzar el análisis hasta que la sangre cubra completamente el electrodo de trabajo y toque el electrodo activador. Utiliza GDH (glucosa deshidrogenasa) y NAD unidas a un mediador (fenantrolinequinona ó PQ). El voltaje de activación es de 200 mV, es bajo para eliminar interferencias que puedan causar otras sustancias en el test.

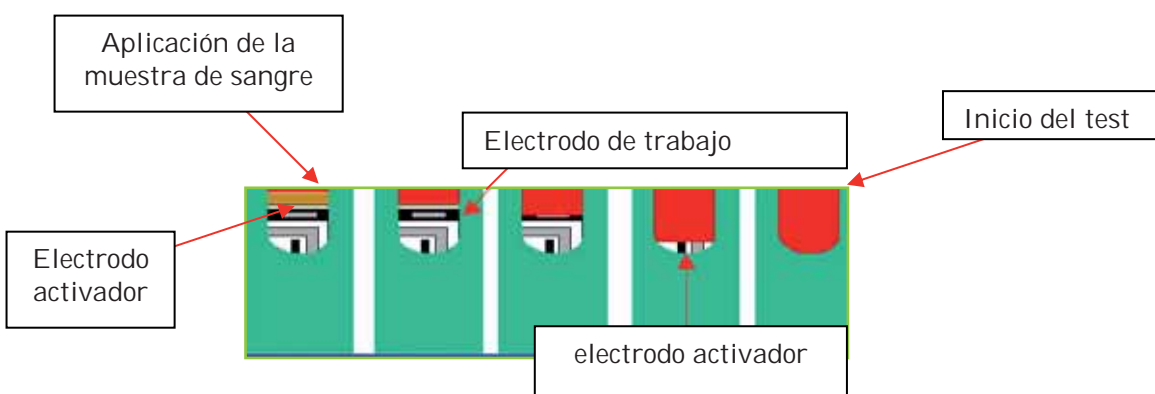


Fig. 15: Hasta que la sangre no cubra totalmente el electrodo activador, no comenzará el test.

3.1.1.3. Controles de calidad.

Son soluciones acuosas con densidad y viscosidad similares al plasma de dos concentraciones de glucosa:

- Control Bajo: 35-65 mg/dL
- Control Alto: 235-350 mg/dL

Las características de control de calidad del medidor pueden personalizarse para adaptarlas a las necesidades de cada institución. El monitor puede configurarse para pedir:

- Pruebas de soluciones de control bajas, normales y altas o cualquier variación de las mismas según los criterios del centro.
- Pruebas de soluciones de control a horas determinadas o a intervalos regulares de tiempo, o también, según el número de análisis a pacientes.
- Que los resultados de las pruebas de control aparezcan como valor numérico o como Apto / No apto.

Estas características pueden configurarse a través del modo de menú directamente en el medidor o configurándolo desde la estación central del laboratorio



Fig. 16: Glucómetro de una unidad asistencial junto con las tiras, cada una de ellas con código de barras del lote al que corresponde y las soluciones de control de calidad, es el propio personal asistencial el responsable de la realización de las mediciones.

El control de calidad analítico es una parte muy importante del sistema de gestión de la calidad cuyo propósito es asegurar la fiabilidad de los resultados de las pruebas realizadas. El procesamiento del material de control de calidad se realiza por el propio personal de enfermería que realiza las mediciones y se encuentra bien establecido, por protocolo, qué acciones realizar cuando se obtenga un resultado de control de calidad fuera del intervalo establecido para el mismo. El material es servido directamente por la Unidad POCT del Laboratorio de Bioquímica a las diferentes Unidades Asistenciales.

Sería importante la participación en un programa de control de calidad externo para los sistemas analíticos de pruebas en el lugar de asistencia al paciente, demandado a la SEQC (Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular), pero que actualmente está en fase de estudio y aun no es posible.

El programa de control de calidad está claramente definido y documentado, y garantiza la calidad de las fases preanalítica, analítica y postanalítica incluyendo el procedimiento para la identificación y preparación del paciente, recogida de la muestra, procesamiento de la misma y exactitud de resultados.

Nuestro programa de control de Calidad refleja una exigencia en función de la influencia del resultado en la posterior actuación médica sobre el paciente. Si el resultado obtenido puede conllevar una acción médica inmediata sobre el paciente, la prueba debe estar sometida al grado máximo de control de calidad.

3.1.2. Sistema de gestión de datos QC Manager (Abbott®)

El sistema QCM es una aplicación de software basada en un explorador que permite gestionar los resultados de los análisis de pacientes desde ubicaciones remotas en todo el Área sanitaria. Este producto no está diseñado para su uso diagnóstico; todos

los diagnósticos de los pacientes deben basarse en los resultados especificados en los informes del instrumento de pruebas a la cabecera del paciente.

La aplicación de software QCM incluye características configurables para reenviar automática o manualmente los resultados de pacientes y del control de calidad al Sistema de Información del Laboratorio (LIS) del hospital. Además, una interfaz bidireccional permite descargar los datos en un instrumento reconocido por el sistema QCM. Dicha interfaz bidireccional ayuda a gestionar los datos y a cumplir los estándares y las directivas del laboratorio. Las pantallas de la Interfaz del usuario (UI) están diseñadas para admitir la gestión de datos de resultados, usuarios, instrumentos y lotes (lotes de reactivos, lotes de control, lotes de linealidad y lotes de evaluación). Las pantallas de la interfaz del usuario permiten configurar las instituciones de su organización y asignar un nombre a los departamentos y ubicaciones dentro del hospital o institución asociada. Ahora, varios usuarios podrán acceder a la vez al sistema QCM. Con el fin de garantizar que nadie que inicie una sesión en el sistema tenga acceso a más información de la que necesite, el sistema permite personalizar niveles de acceso. Cada uno de estos niveles de acceso proporcionará al usuario la facultad de visualizar las pantallas de la interfaz del usuario y las funciones específicas de acuerdo con sus necesidades. Los usuarios autorizados pueden acceder al sistema de gestión de datos instalado en el servidor desde cualquier ordenador conectado a la red que utilice Windows Internet Explorer (versión 5.5 o posterior) o Netscape (versión 6.0 o posterior). El programa QCM permite seleccionar 16 tipos de informes predeterminados diferentes que pueden utilizarse para crear informes personalizados individuales para su institución. Cada informe predeterminado cuenta con unos filtros específicos disponibles que permiten incluir determinados tipos de datos en el informe, como códigos de comentarios, errores del instrumento y datos del registro de resultados

atípicos del paciente. Cuando se visualice un informe personalizado más tarde, los datos actuales de la base de datos aparecerán en el informe, lo que elimina la necesidad de volver a crear informes que se requieran semanal o mensualmente. El sistema también ofrece la posibilidad de enviar informes mediante correo electrónico. Existe un manual del usuario para obtener información adicional, así como instrucciones detalladas e ilustraciones acerca de cómo utilizar el sistema.

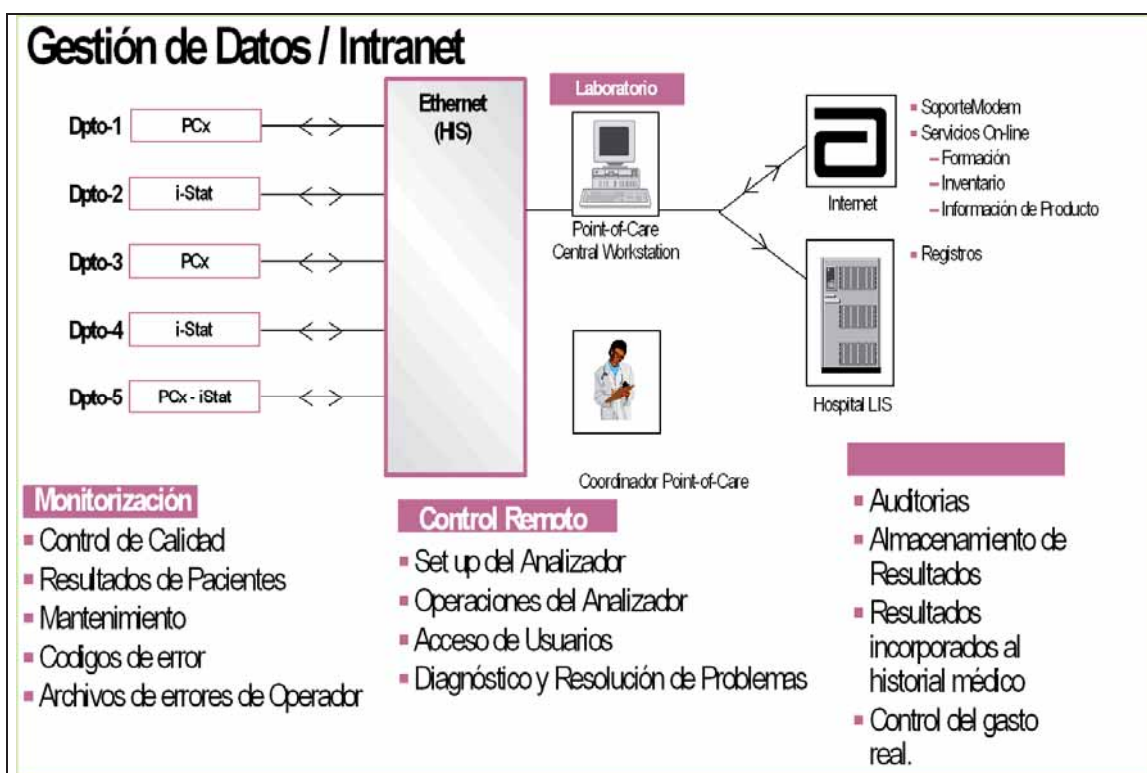


Fig. 17: El sistema QCM es una aplicación de software basada en un explorador que permite gestionar los resultados de los análisis de pacientes desde ubicaciones remotas en todo el Área sanitaria

3.1.3. Material y equipos de laboratorio, para la determinación de glucemia plasmática en el Departamento de Bioquímica

Autoanalizador Advia 2400 (Siemens®), donde se realizan las mediciones de glucemia plasmática, para la rutina diaria del laboratorio.

3.1.4. Material y equipos de laboratorio, para la determinación de HbA1c.

Autoanalizador HPLC HA 8160 (®Menarini). Las muestras son extraídas en Tubos de EDTA-K₃ 3ml Vacuette® (Becton Dickinson®)

La cromatografía líquida es una técnica ampliamente utilizada que permite separar físicamente y cuantificar los distintos componentes de una disolución. En toda cromatografía existe un contacto entre dos fases, una fija que suele llamarse fase estacionaria, y una móvil que fluye permanente durante el análisis, y que en este caso es un líquido. Las sustancias que permanecen más tiempo, libres en la fase móvil, avanzan más rápidamente con el flujo de la misma y las que quedan más unidas a la fase estacionaria o retenidas avanzan menos y por tanto tardarán más en eluir de la columna. Éste es el principio fundamental de la cromatografía.

La hemoglobina glicosilada se determina en nuestro laboratorio mediante cromatografía de intercambio iónico. En la cromatografía de intercambio iónico, la retención se basa en la atracción electrostática entre los iones en solución y las cargas inmovilizadas a la fase estacionaria. Los iones de la misma carga son excluidos mientras que los de carga opuesta son retenidos por la columna. Algunos tipos de intercambiadores iónicos son:

- 1) Resinas de poliestireno
- 2) intercambiadores iónicos de celulosa y dextranos (geles)
- 3) Silica porosa o vidrio de tamaño de poro controlado.

En general los intercambiadores iónicos favorecen la unión de iones de elevada carga y radio pequeño. Un incremento en la concentración del ión contrario (respecto a los grupos funcionales de la resina) reduce el tiempo de retención. Un incremento en el pH reduce el tiempo de retención en las cromatografías de intercambio catiónico mientras que una disminución del pH reduce el tiempo de retención en las cromatografías de intercambio aniónico.

3.2. Métodos Analíticos

3.2.1. Método utilizado para la determinación de Glucemia en el laboratorio.

La determinación de la glucemia en suero se realizó en un autoanализador ADVIA 2400 (Bayer®) mediante el método enzimático-colorimétrico de la glucosa-oxidasa a punto final. En la reacción se libera peróxido de hidrógeno, el cual, tras su reacción con el cromógeno fenol + 4-aminofenazona genera el compuesto coloreado rojo-violeta quinoneimina. La absorbancia de este producto a 505 nm es proporcional a la concentración de glucosa. El fundamento de la reacción es el siguiente:

glucosa-oxidasa

Glucosa + H₂O + O₂ _____ ác. glucónico + H₂O₂

peroxidasa

H₂O₂ + cromógeno _____ color (505 nm).

3.2.2. Método utilizado para el análisis de la situación previa:

Medidor Accutrend sensor, el método de medición se basa en el sistema enzimático de glucosa oxidasa y lectura mediante fotómetro de reflexión.

Tiras reactivas, Accutrend sensor glucose.

Chip de codificación, para calibración de lote.

3.2.3. Método utilizado para la determinación de Glucemia POCT mediante biosensores.

Tecnología de los biosensores

El método electroquímico cuantifica el número de electrones generado en la oxidación de la glucosa, un mediador captura los electrones y cuando se aplica una diferencia de potencial, los electrones son transferidos hacia los electrodos.

Un detector convierte la corriente resultante en una señal electrónica y traduce esa señal en la concentración de glucosa correspondiente.

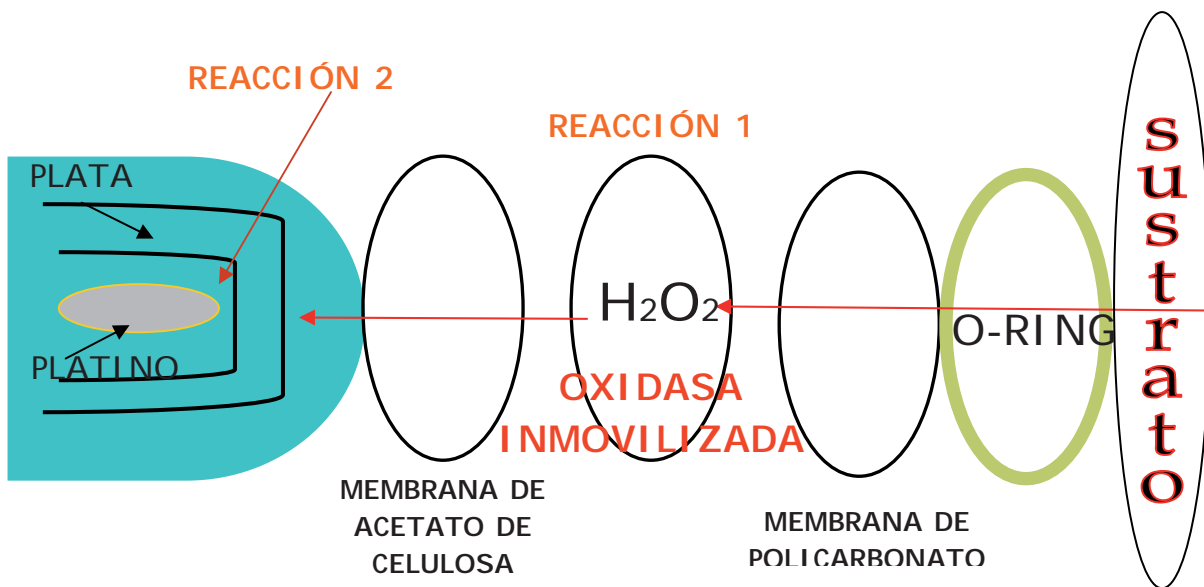
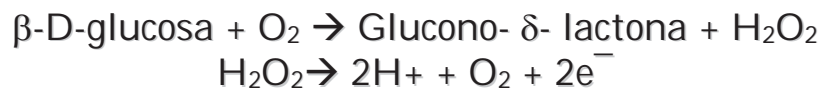


Fig. 18: Muestran el esquema detallado de las reacciones de la muestra en la tira reactiva.



- Una fina membrana contiene enzima inmovilizada sobre un ánodo de platino
- La glucosa se difunde en la membrana y produce peróxido de hidrógeno mediante reacción enzimática
- El peróxido de hidrógeno es medido en el ánodo de platino (e^-)

3.2.4. Método utilizado para la determinación de HbA1c.

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) se determinó por cromatografía de alta resolución (HPLC) en un cromatógrafo Adams®, modelo HA-8160 (Menarini Japón).

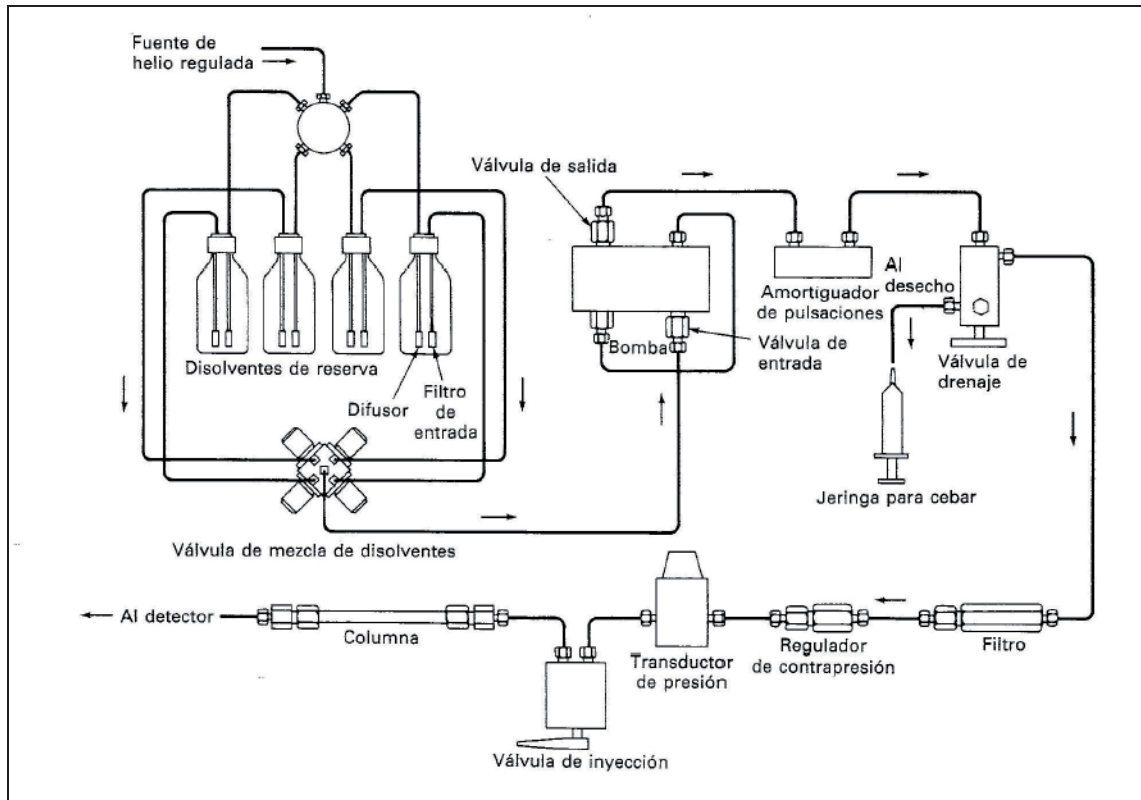


Fig. 19: Esquema de un aparato de HPLC. Cortesía de Perkin-Elmer Corporation, Norwalk, CT. Tomado de Skoog DA, Leary JJ. Análisis Instrumental. 4ed. Madrid: McGrawHill, 1995.

El autoanizador consta de una columna empaquetada con un tipo de gel constituido por partículas porosas de copolímeros de metacrilato, transportando un grupo hidrofóbico y un grupo de intercambio iónico en la superficie del gel. El mecanismo de separación de la HbA1c se basa en el principio de cromatografía de intercambio catiónico, previa dilución de la muestra a 48 ° C con una solución de hemólisis incorporada al cromatógrafo. Esta solución de hemólisis está constituida por

tetrapolifosfato (TPP), un fosfato inorgánico que cuando se calienta a 48 ° C durante 2 minutos y a pH 6.0 elimina la fracción HbA1c lábil.

Posteriormente la muestra pasa a una columna termostaticada a 40 ° C donde tiene lugar la separación cromatográfica. Se efectúa la lectura de las fracciones eluidas (HbA1c, HbA1 y HbF) a 2 longitudes de onda, 415 y 500 nm, mediante un fotómetro de doble longitud de onda, el cual permite eliminar automáticamente las interferencias debido a impurezas o a los efectos de dispersión de la luz. Un microprocesador procesa los resultados en tiempo de elusión, área del eluido y porcentaje de cada una de las hemoglobinas.

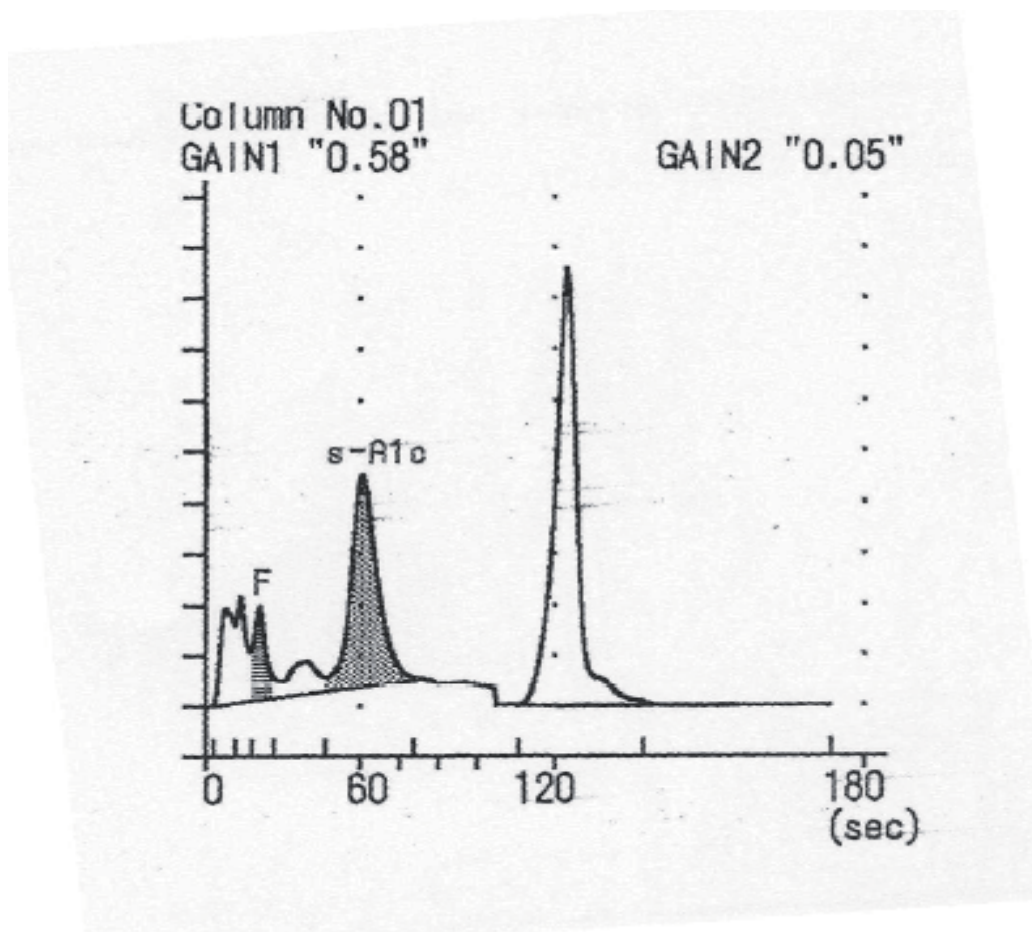
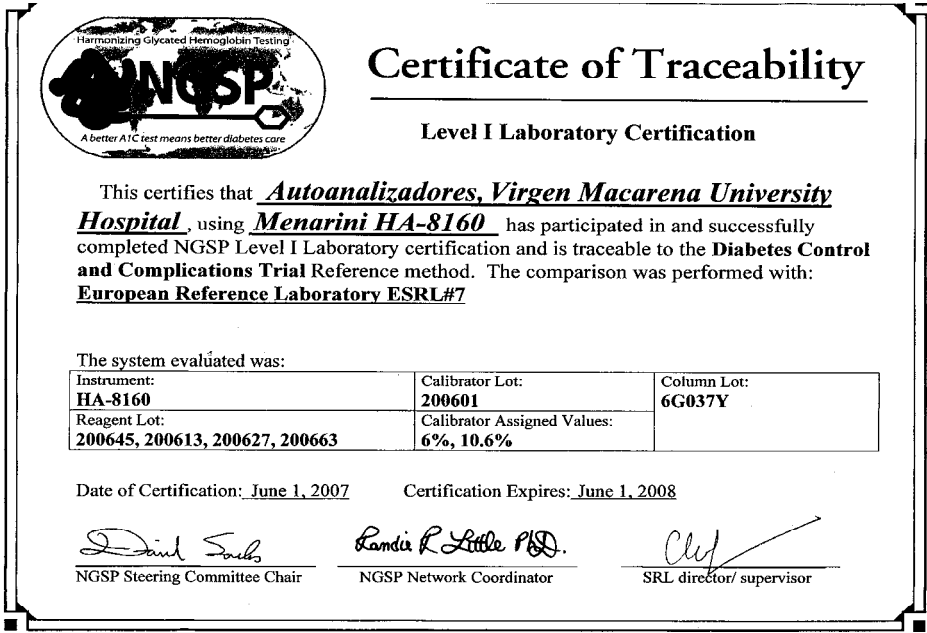


Fig. 20: Cromatograma tipo HbA1c., el pico de HbA1c se encuentra sombreado.

El presente método es el más fiable del mercado, siendo el que ha presentado coeficientes de variación menores en los distintos programas de evaluación externa de calidad realizados por la SEQC (Sociedad Española de Química Clínica) (SEQC, 2007). Frente a valores de coeficiente de variación (CV), presentados por la turbidimetría homogénea o la cromatografía de baja presión, la HPLC obtuvo valores sensiblemente mejores en cuanto a la calidad de los resultados, llegando al 2,5 % para el Menarini HA-8160. Si además unimos esto al proceso de acreditación del método respecto al sistema del NGSP (National Glicohemoglobin Standardization Program) llevado a cabo por nuestro laboratorio (el laboratorio de Bioquímica Clínica del Área Hospitalaria Virgen Macarena obtuvo la certificación Nivel I específica al método, reactivos, controles y calibradores según las directrices del NGSP de Estados Unidos) hace que los resultados emitidos por el mismo sean de una fiabilidad extraordinaria y poder emitir resultados totalmente comparables a los del ensayo DCCT.



Harmonizing Glycated Hemoglobin Testing
NGSP
 A better A1C test means better diabetes care

Certificate of Traceability

Level I Laboratory Certification

This certifies that ***Autoanalizadores, Virgen Macarena University Hospital***, using ***Menarini HA-8160*** has participated in and successfully completed NGSP Level I Laboratory certification and is traceable to the **Diabetes Control and Complications Trial** Reference method. The comparison was performed with: **European Reference Laboratory ESRL#7**

The system evaluated was:

Instrument: HA-8160	Calibrator Lot: 200601	Column Lot: 6G037Y
Reagent Lot: 200645, 200613, 200627, 200663	Calibrator Assigned Values: 6%, 10.6%	

Date of Certification: **June 1, 2007** Certification Expires: **June 1, 2008**

David Sacks
 NGSP Steering Committee Chair

Randee R. Little PhD.
 NGSP Network Coordinator

Clef
 SRL director/ supervisor

Fig. 21: Certificación Nivel I específica al método, reactivos, controles y calibradores según las directrices del NGSP de Estados Unidos.

El National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) es una organización estadounidense que ha diseñado un sistema de estandarización para el método de determinación de HbA1c en el que pueden tomar parte todos los laboratorios clínicos y fabricantes que lo deseen, y cuyo objetivo es certificar a estos siempre que cumplan una serie de requisitos que serán expuestos a continuación. El NGSP se organiza como una red de laboratorios primarios y secundarios. El laboratorio primario acredita a los secundarios (SRL) y estos al resto de laboratorios.

El programa NGSP emite certificaciones a dos niveles:

- Nivel I: se alcanza el nivel I de certificación si el coeficiente de variación (CV) es **< 3%** y **el 95% de las diferencias se encuentran dentro de $\pm 0.75\%$ de HbA1c.**
- Nivel II: se alcanza el nivel II de certificación si el CV se encuentra entre el 3-4%.y **el 95% de las diferencias se encuentra dentro de $\pm 1\%$ de HbA1c.**

Para la obtención del nivel de Certificación de laboratorios I, realizamos dos ensayos siguiendo los protocolos recomendados por el NGSP:

- el ensayo de precisión
- ensayo de comparación y estimación del bias

Nuestros resultados fueron comparados con los del Laboratorio de Referencia Secundario (SRL), situado en Queen Beatrix Hospital, MCA Laboratory, Beatrixpark 1, 7101 BN Wintswijk-The Netherlands. La hemoglobina glicosilada se determinó en sangre total utilizando cromatografía de intercambio iónico–HPLC.

3.3. Plan de Trabajo.

3.3.1. Evaluación en los glucómetros sin conexión *on-line* con el laboratorio y sin control de calidad.

Los glucómetros sin control de calidad se encontraban distribuidos en todas la Unidades de Hospitalización y Consultas del Área Hospitalaria Virgen Macarena.

Para evaluar la precisión de los mismos, se prepararon tres pools con concentraciones diferentes de glucosa, realizándose en cada una de ellas 20 determinaciones de la misma, con el analizador del Laboratorio, que consideramos método de referencia. El autoanalizador utilizado fue el ADVIA 650 (Bayer Laboratorios®)

Las muestras seleccionadas fueron a tres niveles:

Primera muestra	94 ±2 mg./dL.
Segunda muestra	155 ±2 mg./dL.
Tercera muestra	275 ±5 mg./dL.

El trabajo de campo fue realizado por dos Diplomadas en Enfermería del Laboratorio, que visitaron todas las Unidades asistenciales, realizando ellas mismas las diferentes mediciones en cada glucómetro, registrando los datos obtenidos.

Se realizó las diferentes mediciones en un total de 70 glucómetros, cada medición por duplicado. Se analizó la media y desviación estándar con ambos métodos. Se midió la exactitud como la diferencia entre el valor hallado por el método de referencia y el de los diferentes glucómetros.

Se calculó el coeficiente de correlación y su significación estadística y también se calculó la recta de regresión entre ambos métodos.

Analizamos los resultados utilizando el porcentaje de error sobre el valor de referencia y por “error grid análisis”, relacionando en diferentes gráficos los resultados obtenidos.

3.3.2. Evaluación y seguimiento de los glucómetros con conexión *on line* al

Laboratorio y el nuevo sistema de control de calidad.

El estudio se basa en la utilización de glucómetros portátiles controlables por el laboratorio gracias a su conexión *on line* al sistema informático del Hospital.

El monitor almacena las pruebas de los pacientes y los controles en el sistema de gestión de datos por medio del soporte de anclaje o por un cable serie. El sistema de gestión de datos (QC manager) envía los datos al sistema informático del Hospital. En el Laboratorio de Bioquímica se instala un Servidor para recibir toda la información y gestionarla, a tiempo real.

Se pretende que los glucómetros de cada unidad con el monitor conectado se controlen para mantenerse por debajo del 7.9% de error total, y ser sustituidos cuando se salgan de ese límite.

La recogida de datos implica la determinación de glucosa utilizando las soluciones control con dos niveles: bajo y alto.

Los datos se analizan calculando el porcentaje de error con respecto al valor de referencia; y por gráficos de error enfrentando los valores de glucosa de los glucómetros con los valores de referencia.

El estudio está limitado por el seguimiento de las recomendaciones por parte del personal de enfermería de las distintas Unidades Asistenciales para realizar el control de los glucómetros con las soluciones de control.

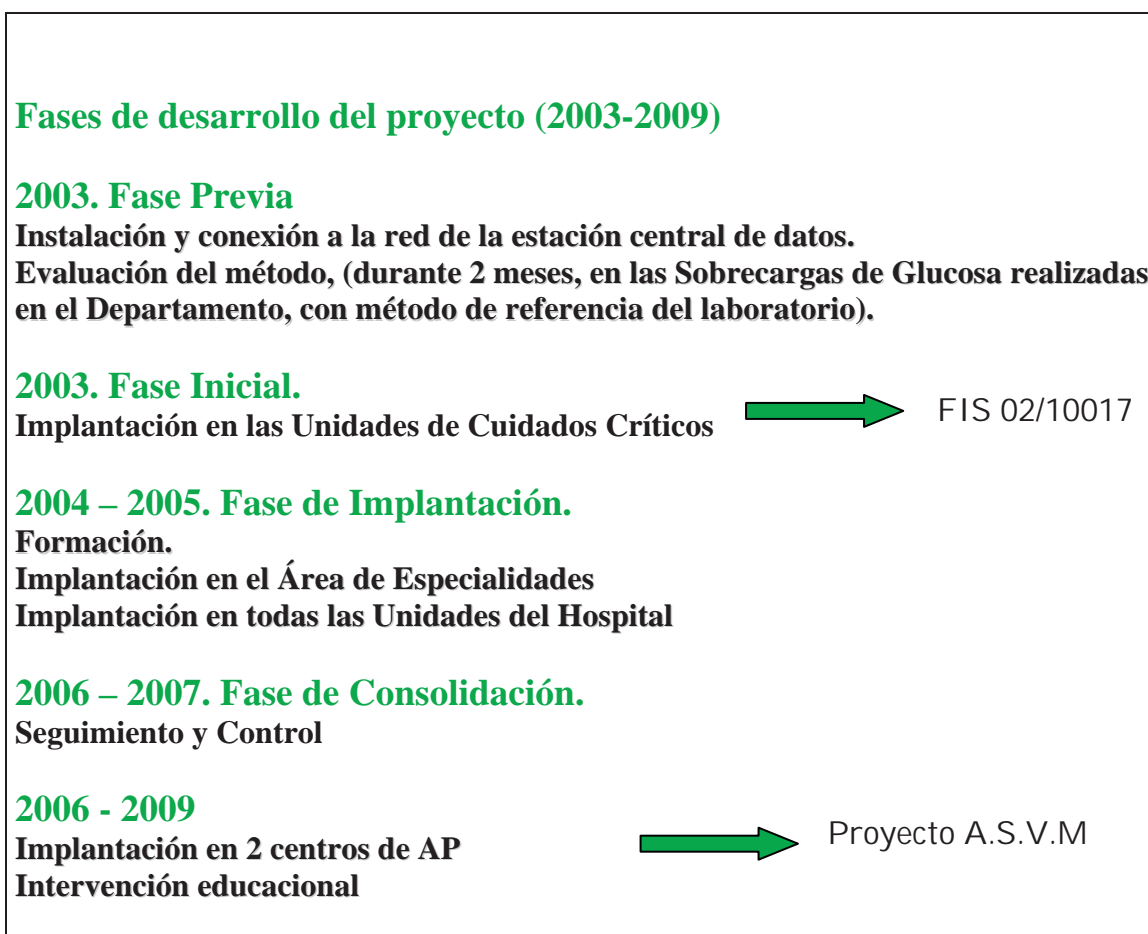


Tabla 8: Muestra las diferentes fases para el desarrollo del proyecto a lo largo de los años que este a durado.

En la actualidad hay un total de 90 equipos (Tabla 9) instalados en el Hospital Universitario Virgen Macarena y Área, conectados *on-line* a la red informática del Hospital.

Centro Especialidades San Jerónimo	1
Centro de Salud San Jerónimo	2
Centro Especialidades Esperanza Macarena	2
Centro Especialidades Policlínico	2
Centro Periférico de Diálisis	2
Centro de Salud Ronda Histórica	5
Hospital de San Lázaro	8
Hospital Universitario Virgen Macarena	68

Tabla 9: Glucómetros con conexión *on-line* instalados en los diferentes Centros del Área Hospitalaria Virgen Macarena.

Los Glucómetros envían los valores a la Estación Central de Datos (QC Manager®) donde quedan registrados todos los resultados de pacientes y controles de calidad, centralizados en el Departamento de Bioquímica Clínica. La configuración del sistema está centralizada y realizada desde la Unidad POCT y posteriormente enviada a los analizadores remotos del área. Definimos la identificación del paciente por su número de historia clínica, los rangos de Control de Calidad (C.C.) definidos por el laboratorio, con un Coeficiente de Variación (C.V.) < al 7,9 %, código de acceso para configuración, petición del tipo de muestra (capilar, arterial o venosa), lista de seguridad de operadores, lotes de tiras y control de calidad.

Todos los glucómetros tienen programados un intervalo de tiempo máximo de 24 horas para realización de los controles de calidad, en caso de no cumplirse, los glucómetros se bloquean y requieren el procedimiento de la prueba de control.

La implantación del nuevo sistema se ha desarrollado en diferentes fases, desde el año 2002, donde se realizó un estudio para constatar la eficacia del sistema de control *on-line*, comparado con los glucómetros no controlados (FIS de Evaluación Tecnológica n°. 02/10017), instalando en esta fase inicial un 30 % de los mismos en las Unidades de Cuidados Críticos (Sánchez-Margalet V et al, 2005), a partir de aquí, se ha ido desarrollando en toda el Área de Especialidades, la fase final se acaba de concluir, con los resultados obtenidos en la implantación de los dos centros pilotos de Atención Primaria, con el objetivo de controlar los glucómetros que usan los diabéticos para su autocontrol (Rodríguez Oliva MS et al, 2008).

3.3.3. Formación: Supervisores, personal de enfermería (turnos,...).

Previa a la implantación de los sistemas se llevó a cabo un programa de formación para el personal con responsabilidad en la monitorización de la glucemia de

los pacientes del área. Se han formado a más de 900 Diplomados en Enfermería (D.U.E.) y los mandos intermedios de Enfermería (Supervisores y Jefes de Bloque) de toda el Área Hospitalaria Virgen Macarena (Sánchez-Margalet V et al, 2006).

La metodología utilizada en la misma, ha sido:

1. *Seminarios*, informativos, por unidades asistenciales, sobre los objetivos que queríamos conseguir, así como conceptos básicos sobre Control de Calidad y técnicas POCT.
2. *Talleres* de “Actualización de Enfermería en nuevas tecnologías aplicadas a la Diabetes”; de forma personalizada a cada DUE del Centro, en su turno de trabajo correspondiente (Mañana, tarde y noche), se imparten los conocimientos necesarios y prácticos sobre el manejo del sistema.

Seguimiento:

Se emiten informes de forma periódica a los responsables de las diferentes Unidades asistenciales, donde se les facilita el número de determinaciones de pacientes que han realizado y los resultados de los controles de calidad, que han obtenido en su Unidad en el periodo informado

Informes que se generan desde la implantación del sistema POCT:

Informe anual del medidor de glucemia en sangre a cada Unidad asistencial, que recoge la estadísticas del volumen de trabajo durante el año, los datos del control de calidad con el número realizado, la media, la desviación estándar y el coeficiente de variación de los mismos, además de indicar los objetivos de mejora concertados con cada Servicio.

Todos los cálculos estadísticos se realizaron usando los programas Cristal Report, Versión 8.5 y Microsoft Access y Excel. Los datos se analizan calculando el porcentaje de error con respecto al valor medio.

3.3.4. Estudio de intervención tecnológica y educacional desde el laboratorio del hospital para la mejora del control glucémico de los pacientes diabéticos en atención primaria.

Está claro que el autocontrol de los pacientes diabéticos por medio de la determinación de glucosa por glucómetros portátiles es la base del seguimiento de la diabetes. Nuestra hipótesis consiste en que es posible mejorar el control metabólico de los pacientes diabéticos por medio de una intervención educacional, así como la calidad analítica de los glucómetros que utilizan para su autocontrol. Implantamos glucómetros de uso profesional en las consultas conectados *on-line* con el laboratorio del Hospital, utilizándolos para el control periódico de los glucómetros de los pacientes que acuden para su revisión en su centro de salud.

Ámbito y sujetos del programa: Se implantaron glucómetros con conexión *on-line* al laboratorio de Bioquímica del Hospital Universitario Virgen Macarena, con controles de calidad a dos niveles, en las Consultas de Enfermería de los dos Centros de Salud. Los glucómetros de los pacientes diabéticos se controlan con referencia al monitor conectado *on-line*.

Emplazamiento: El ámbito de estudio es un EBAP (Equipo Básico de Atención Primaria) de la ciudad de Sevilla. Los Centros seleccionados son el EBAP de San Jerónimo y el EBAP Ronda histórica.

Formación: Coordinada por la Enfermera Educadora en Diabetes y el responsable POCT del laboratorio de referencia, e impartido por todos los Enfermeras del Centro que llevan programas de Crónicos.

Realizamos un periodo de formación previo para los profesionales de Enfermería que van a desarrollar el proyecto:

1º. Taller de nuevas tecnologías aplicada a la diabetes, para ver el manejo y las posibilidades que nos ofrece el nuevo sistema. Este curso fue impartido por el coordinador POCT, a todos los enfermeros participantes en el proyecto

2º. Curso de reciclaje en habilidades de comunicación y habilidades de enseñanza.

Estos dos cursos fueron impartidos por el coordinador POCT y por la Enfermera Educadora Terapéutica en Diabetes. El tiempo máximo para el desarrollo de los mismos fue de dos semanas, impartidos en el mismo centro y acreditados por Formación Continuada. “Curso de formador de formadores en intervención tecnológica y educacional para la mejora de la calidad del control glucémico en pacientes diabéticos” de 30 horas lectivas, acreditado por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía con 3.15 créditos (Código de la Actividad GFT 3645)

Alumnos: La realización de las actividades del programa de autoanálisis es aconsejable para todas las personas con diabetes, adscritas al Centro de Salud, que utilicen glucómetros portátiles, o que sean candidatos a su utilización.

Carácter del proyecto educativo: En función de las características del paciente, será de iniciación para los debutantes en el uso del autoanálisis y medio o avanzado (todos los contenidos), dependiendo de los objetivos individualizados, que pactemos con cada paciente.

La modalidad es presencial, tanto del paciente como del cuidador principal, si lo hubiera.

El método educativo de elección es la educación individual, la entrevista personal es el método fundamental y el más eficaz. Permite establecer una relación mucho más estrecha, facilitándonos la recogida de la información y la adecuación de los contenidos educativos a las necesidades y características del paciente.

Es conveniente la participación del cuidador principal, sobre todo cuando existen limitaciones en la autonomía del paciente.

Variables: Se comparan los datos de los glucómetros que utilizan los pacientes para su autocontrol con los datos de referencia del monitor conectado *on-line*, midiendo simultáneamente en los dos glucómetros la glucemia en sangre capilar del paciente; si es necesario y las mediciones son muy diferentes, se le introducen los dos niveles de los controles de referencia al glucómetro del paciente.

Se utilizan también registro de diferentes variables (Anexo 1): edad, sexo, tratamiento (dieta, antidiabéticos orales y/ o insulina), presencia de complicaciones (neuropatías, macroangiopatías, microangiopatías, neuropatías y/ o retinopatías) y marca de glucómetro. Estos datos serán de utilidad para valorar los resultados finales. Junto con la medición en cada sesión, con el paciente, de los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) determinada por el Laboratorio de Bioquímica, con técnica de referencia de HPLC.

Material Didáctico: Lancetas o pinchadores, algodón, medidor de glucemia del paciente, tiras reactivas, diario de diabético, bolígrafo, tarjeta identificativa, suplementos azucarados o láminas de los mismos. Material escrito de apoyo y test de conocimientos. Folletos acerca de técnica de punción digital para obtención de una muestra de sangre. Las diferentes tablas que se desarrollan en este proyecto (Hipoglucemias, síntomas, como actuar, etc...) se presentan en formato de papel, como esquema claro, para enseñar a los pacientes, en algunos casos para entregárselos, como documentación de formación.

Limitaciones del proyecto: Los programas están limitados por el seguimiento de las recomendaciones por parte del personal de enfermería para realizar el control de los glucómetros con el monitor de control y la disposición del tiempo necesario, con los pacientes para la realización de las secciones necesarias para un buen consejo educativo,

intentando elevar el nivel de conocimientos del paciente sobre su autocontrol (autoanálisis).

Principios educativos

Explicar la importancia del control metabólico y los beneficios del autoanálisis. Enseñar el material que puede utilizar (tiras de glucemia, glucómetro, lancetas, tiras para glucosuria y cetonuria) y explicarle paso a paso como se hace el autoanálisis de glucemia con glucómetro (según el método elegido por el paciente). Se le explicará cómo y cuándo realizar determinaciones de cetonuria o cetonemia. Enseñar la libreta de registro y como anotar los resultados. La evaluación de la libreta de autocontrol conjuntamente con el paciente constituye un refuerzo positivo que favorece el cumplimiento y la participación activa del diabético. Informar cuales son los valores recomendables de glucemia basal, preprandriales y postprandriales en función del grado de control metabólico a conseguir según las características y circunstancias individuales. Explicar que existe una relación entre glucemia y sus hábitos de salud (alimentación, ejercicio) y que aunque es importante saber qué cifras de glucemia tiene no es nuestro único objetivo en relación al autocontrol sino en darse cuenta de que manera influye su forma de comer, o su actividad física en el control de su diabetes.

Sobre hipoglucemias, dejar claro concepto, causas más frecuentes, síntomas habituales, prevención, tratamiento. Debemos conseguir un familiar entrenado. El paciente debe conocer la necesidad de practicar cetonurias o cetonemias en caso de enfermedad intercurrente febril y si aparece de forma imprevista glucemias capilares > 300 mg/dl. Se le instruirá sobre la técnica y sobre la interpretación de los resultados.

El método educativo consiste en una primera entrevista personal en la cual se adjunta un consentimiento informado y hoja de información al paciente explicándole la

participación en el proyecto, confidencialidad de sus datos personales y de la historia clínica y tres sesiones posteriores donde se les imparte educación diabetológica.

El control glucémico se llevó a cabo mediante datos analíticos de glucosa y hemoglobina glicosilada. Se han estudiado a un total de **135 pacientes diabéticos** pertenecientes a los dos centros de salud (Centro de Salud Ronda Histórica y Centro de Salud de San Jerónimo) con un **seguimiento de 12 meses**.

Desarrollo del Proyecto:

Durante el año 2006

- Se realizó la conexión *on-line* a la red informática del Hospital de los glucómetros portátiles (®Precision PCx, Abbott), instalando 4 de ellos en las consultas de Enfermería del centro de Salud Ronda Histórica y dos en las consultas del Centro de Salud San Jerónimo.
- Se diseñó y elaboró todo el material para el desarrollo del proyecto:
 - Hoja informativa para el paciente (anexo I).
 - Consentimiento informado (anexo II).
 - Nº de identificación del paciente (código de barras) (anexo III).
 - Formulario de registro de datos. (anexo IV).
 - Ficha de datos de evaluación del glucómetro (anexo IV).
 - Tabla de rango de valores admitidos (anexo V).
- Se desarrolló el Programa para la formación del personal DUE de los dos centros, se formaron un total de 39 DUE y dos Coordinadoras de Enfermería.
- Se solicitó la acreditación del curso a la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía, siendo concedida la misma con 3.15 créditos (Código de la actividad: GFT3645).
- Se establecieron como criterios de inclusión de pacientes:
 - Ser diabético.

- Utilizar glucómetro.

entrando en el programa todos los pacientes diabéticos que acudían a la visita programada de enfermería.

Durante el año 2007

- Se comenzó el trabajo de campo, en el centro de salud Ronda Histórica, donde a cada paciente se le desarrolla 3 sesiones cuatrimestrales a lo largo del año.
- En una primera visita a cada paciente se le provee de: Hoja informativa, consentimiento informado y formulario de registro de datos.
- En cada visita a todos los pacientes se les realiza una *intervención tecnológica* que consiste en el control de calidad de los analizadores portátiles que habitualmente utilizan para su autocontrol y una intervención educacional diabetológica.
- Durante las distintas visitas se retiraran aquellos glucómetros portátiles que no cumplan con los requisitos que nos planteamos, que es sobrepasar el 10% del valor con respecto al glucómetro de referencia el cual esta controlado.
- A cada paciente en todas sus visitas se les realiza una bioquímica de sangre donde se le solicita analítica general y HbA1C.
- En el mes de junio 2007 se desarrolló el trabajo de campo en el centro de salud de San Jerónimo con la misma metodología descrita previamente en el centro de salud Ronda Histórica.

Durante el año 2008

- Se finalizó la evaluación de los pacientes y la recogida de datos de los dos centros de salud.
- Recopilación de datos y posterior estudio estadístico.
- Los resultados se han enviado a diferentes congresos, tanto nacionales como internacionales.

3.4. Método estadístico.

Los cálculos han sido realizados con el SPSS versión 15.0. La introducción de datos se realizó en el Excel v. 97. La obtención de datos del sistema QC Manager se han obtenidos con el Crystal Report v. 7.0.

Las técnicas estadísticas usadas han sido el cálculo estadístico descriptivo con la media, desviación típica y coeficiente de variación y las técnicas gráficas de Error Grid Analysis System, gráficos de Levey-Jennings, gráficos de barras, etc...

IV. Resultados

4.1. Resultados del Estudio realizado para el análisis de la **situación previa** (glucómetros sin control de calidad y sin conexión *on line*).

4.2. Resultados de la Evaluación metodológica de los glucómetros con conexión *on-line*.

4.3. Resultados obtenidos con el nuevo sistema de control de calidad y conexión *on line* con el laboratorio, en los últimos cuatro años.

4.4. Resultados obtenidos en el estudio de los pacientes diabéticos en atención primaria.

4.1. Resultados del Estudio realizado para el análisis de la situación previa (glucómetros sin control de calidad y sin conexión *on line*)

Estudio realizado con los 79 glucómetros ubicados en el Hospital y sin control de calidad establecido.

Resultados de la glucemia de los sueros control a tres concentraciones (baja, media y alta) en los glucómetros sin control de calidad.

UBICACIÓN	Nº SERIE	Control 1	Control 2	Control 3
ESTOMATOLOGÍA	6464246808	79	129	248
CURVAS	8132021445	89	147	311
CURVAS	8132259125	90	159	258
CURVAS	8132927288	88	148	285
CURVAS	8132920433	87	152	264
PREPARTO	6468835621	88	158	277
3ªB	6464188548	86	154	263
3ªB	6464262529	82	134	288
URP	8132026217	85	148	264
2ªA	6464198640	95	165	336
2ªB	6463691677	86	150	274
PSIQUIATRÍA B	6463665911	86	159	289
PSIQUIATRÍA C	6463591493	84	148	271
QUIRÓFANO 3ª	8132857037	84	145	270
QUIRÓFANO 3ª	8132896159	84	142	274
QUIRÓFANO 5ª	8132905743	81	140	251
M INTERNA POLI	6463685155	85	155	282
ENDOCRINO POLI	8131197271	84	148	262
8ªA	8132028755	72	143	242

8ªA	8132021076	78	137	260
8ªB	8132028757	87	136	254
8ªB	8131237320	81	140	265
7ªA	6464003492	81	139	272
7ªA	8132914369	85	143	256
7ªB	8132817972	81	142	254
7ªB	8132237126	77	146	252
6ªA	8132839374	80	150	278
6ªB	8133980470	88	157	306
5ªA	6464292241	89	145	267
5ªA	8132839059	83	146	264
5ªB	6462084350	82	154	262
5ªB	8133981881	86	154	276
4ªA	8132903263	86	157	291
4ªB	6464188057	83	153	304
3ªA	8132907280	87	148	263
3ªA	8134055399	85	147	268
ESTANCIAS C.	6464245337	91	161	277
OBSERVACION	8134061758	83	149	268
UCI A	6469090201	87	143	266
UCI A	6464198373	69	137	247
UCI B	8134056542	82	146	274
8ªD	8131201959	91	162	271
8ªC	8134068162	95	133	259
8ªC	6464204498	96	160	263
7ªC	8132840700	91	166	281
7ªC	6464013256	90	159	280
7ªD	6469105699	92	153	283
PREMATUROS	6464234183	102	159	285
PREMA-UCI	6461466771	87	155	265
PREMA-UCI	6461738565	85	146	281
PREMA-CUNA	8132075700	84	143	259
6ªC UCI	6464005897	72	138	309
6ªC INFCC.	6461484950	101	171	295
6ªD URGENC-PD	6468248761	89	169	260
5ªD PEDIATRIA	6461576885	83	152	299
PLT.B.CON.S.ENF.	6463975331	87	155	268
OBS.AMPL.URG	8132267752	91	150	288
QUIR.URG.	6468891525	100	169	289
OBS.AMPL.URG	8134065103	95	166	270
RECU.URG	6469505997	94	165	264
EST.CORT.1ªPLT.	6464245337	91	161	277
EST.CORT.1ªPLT.	8134061758	83	149	268
UCIB 1ªPLT.	8134056542	82	146	274
UCIA 1ªPLT.	6469090201	87	143	266
UCIA 1ªPLT.	6464198373	69	137	247
QUIRF. 2ª	6468844895	89	159	272

QUIRF.C.CARDV.	6463589870	77	144	252
2ª D	6462453960	91	150	263
2ª D	6463668343	89	153	260
2ª C	8134049495	82	150	268
2ª C	8132276671	83	149	261
3ª D	6462476806	90	158	255
3ª D	6463959369	91	147	277
3ª C	8132075297	83	146	264
3ª C	6464293744	81	156	263
4ª D	8134066334	85	145	251
4ª C	6464194643	92	159	301
5ª C	8132860705	93	152	285
5ª C	6464285989	95	155	289

Tabla 10. Indica los resultados obtenidos en los **glucómetros sin control de calidad ni conexión on line** con el Laboratorio de Bioquímica. En la tabla se indica la ubicación y las glucemias obtenidas en cada uno de los glucómetros con tres concentraciones conocidas de glucosa, el valor recogido es la media de los dos valores de cada concentración.



Fig. 22. Muestra la glucemia obtenida con los sueros controles (bajos, medios y altos) expresado como media y desviación estándar (en azul) frente a las medias y desviaciones estándar (en verde) obtenidas en la técnica utilizada habitualmente en el Laboratorio de Bioquímica Clínica. (n = 79).

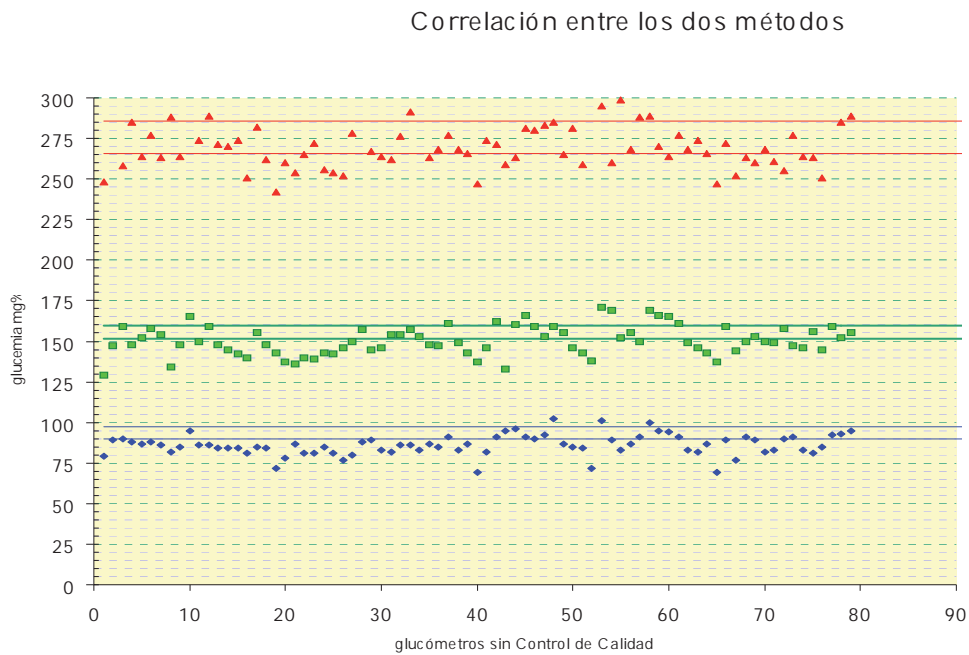


Fig. 23. Muestra la correlación entre los resultados obtenidos en la técnica utilizada habitualmente en el Laboratorio de Bioquímica y los resultados individuales en cada glucómetro y para cada concentración de glucosa. Las líneas indican los límites de las desviaciones estándar.

Las Figuras 22 y 23 muestran la problemática de la utilización de los glucómetros sin control de calidad, donde podemos observar la media y la desviación estándar frente a las medias y desviaciones estándar obtenida con la técnica utilizada en el Laboratorio de Bioquímica Clínica para las mismas muestras y concentraciones de glucosa.

En la Fig. 23 se muestra la correlación entre la técnica de rutina del Laboratorio de Bioquímica (expresado como media más cinco desviaciones estándar y donde las líneas indican los límites de estas desviaciones) y los resultados individuales obtenidos en cada uno de los glucómetros sin control de calidad para las tres concentraciones

citadas. Se observa con claridad los glucómetros cuyos puntos están claramente fuera de las desviaciones.

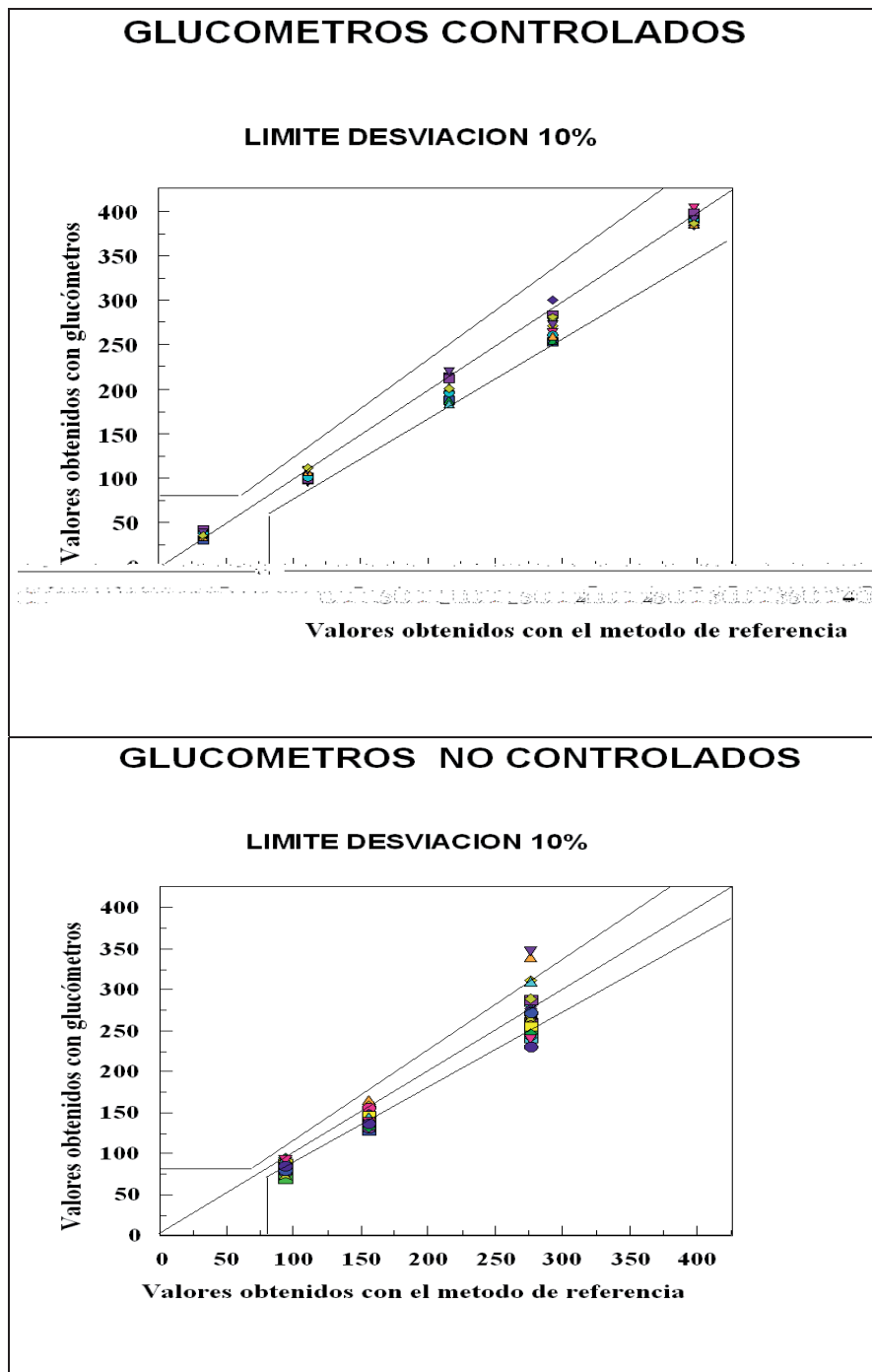


Fig. 24 y 25. Estudiamos el “Error Grid Analysis System” (Clarke et al, 1987) con el fin de observar la significación clínica. En las Figuras representamos los valores obtenidos con el método de referencia y los obtenidos con glucómetros sin control de calidad, así como en el caso de los glucómetros controlados. Aplicamos el límite de desviación del 10 % siguiendo el estudio comparativo recomendado por las distintas Sociedades Científicas.

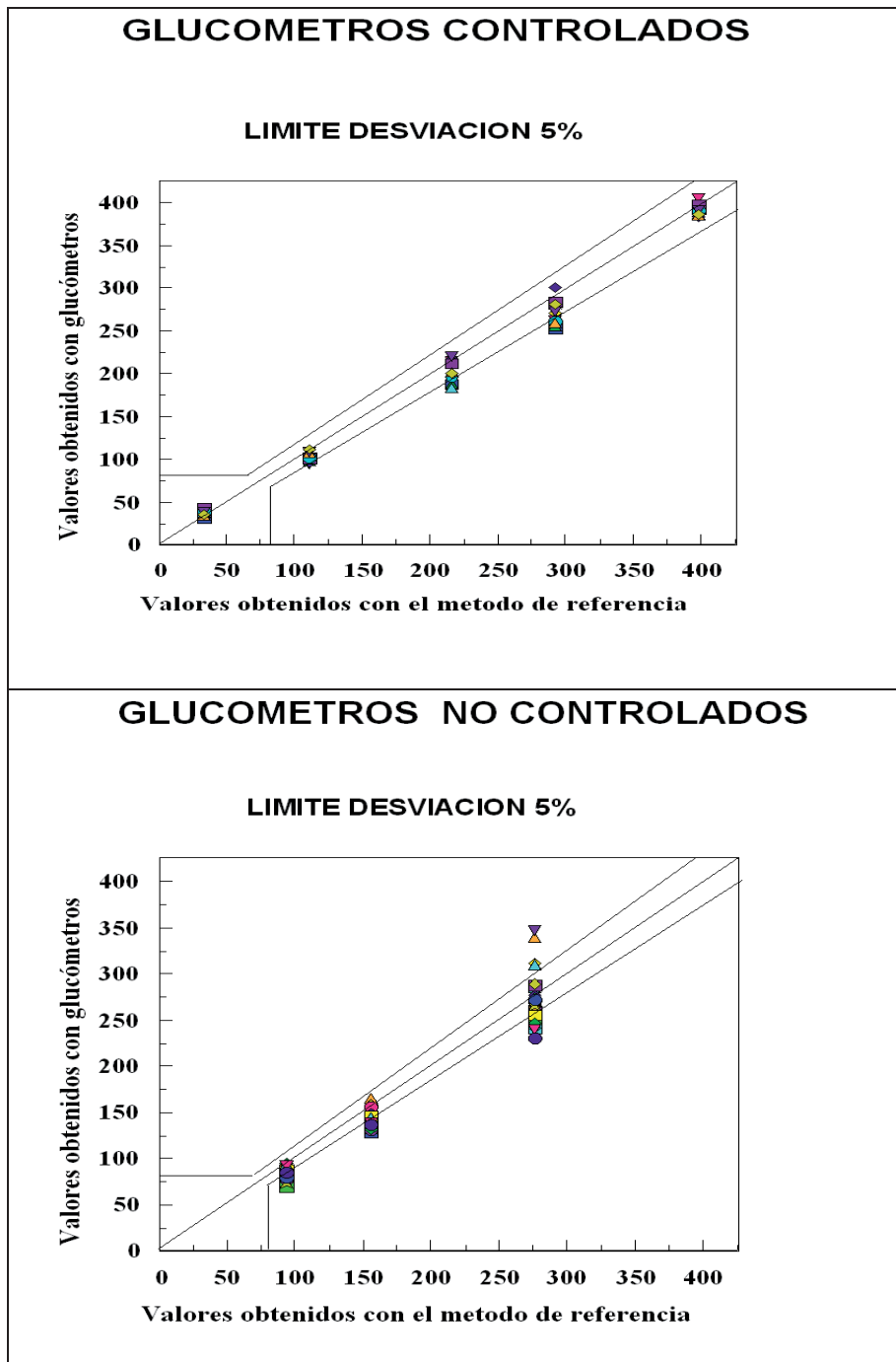


Fig. 26 y 27. Muestra, al igual que las anteriores el gráfico de “Error Grid Analysis System”, en este caso aplicando el límite de desviación del 5 %, con el fin de observar una mayor significación clínica.

4.2. Resultados de la Evaluación metodológica de los glucómetros con conexión *on-line*.

Resultados obtenidos con los glucómetros con control de calidad gestionado *on line* por el Laboratorio de Bioquímica.

Frecuencia Controles

Nº	Glucómetro	Frecuencia	Porcentaje	% Válido	% Acumulado
1	M10050066	523	7,45	7,45	7,45
2	M13140070	606	8,63	8,63	16,08
3	M13140075	209	2,98	2,98	19,05
4	M13140078	553	7,87	7,87	26,93
5	M13150068	458	6,52	6,52	33,45
6	M13160001	521	7,42	7,42	40,87
7	M13160003	519	7,39	7,39	48,26
8	M13160004	568	8,09	8,09	56,34
9	M13160005	575	8,19	8,19	64,53
10	M13160007	514	7,32	7,32	71,85
11	M13160009	454	6,46	6,46	78,31
12	M13160025	543	7,73	7,73	86,05
13	M14020025	346	4,93	4,93	90,97
14	M14020052	442	6,29	6,29	97,27
	Total	7023	100	100	

Tabla 11

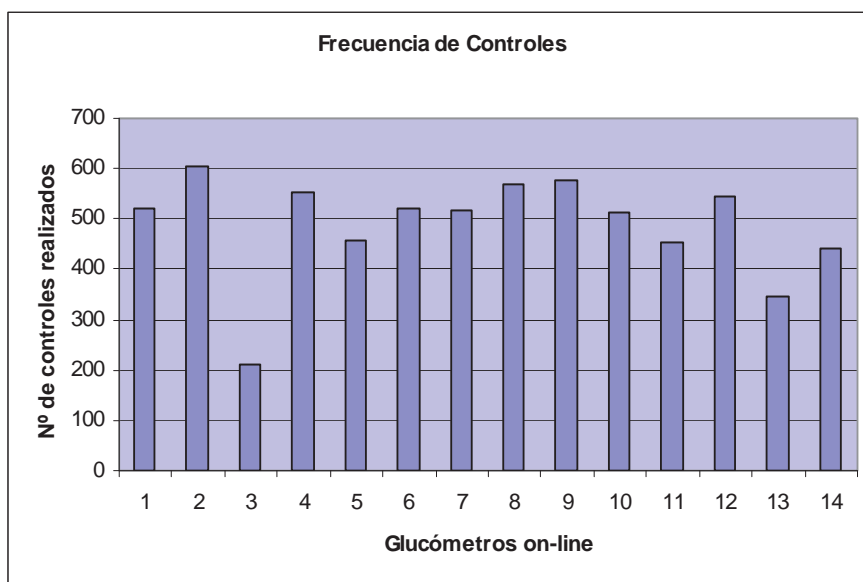


Fig. 28

Tabla 11 y Fig. 28. Número de determinaciones correspondiente al control de calidad realizadas en una muestra de 14 glucómetros *on line* con el Laboratorio de Bioquímica (n =7023)

Controles Bajos

Nº	Glucómetro	Media	N	D.S.	C.V.
1	M10050066	51,8	268	3,5	6,8
2	M13140070	54,0	318	3,4	6,4
3	M13140075	53,8	111	3,2	6,0
4	M13140078	53,0	288	3,4	6,5
5	M13150068	51,2	237	3,7	7,3
6	M13160001	53,3	270	3,7	7,0
7	M13160003	53,2	268	3,5	6,7
8	M13160004	53,2	297	3,4	6,3
9	M13160005	53,0	294	3,2	6,0
10	M13160007	51,6	266	3,7	7,1
11	M13160009	53,0	233	3,5	6,6
12	M13160025	53,5	282	3,7	7,0
13	M14020025	52,3	178	3,5	6,8
14	M14020052	54,1	228	3,6	6,7
	Total	53,0	3638	3,7	6,9

Tabla 12

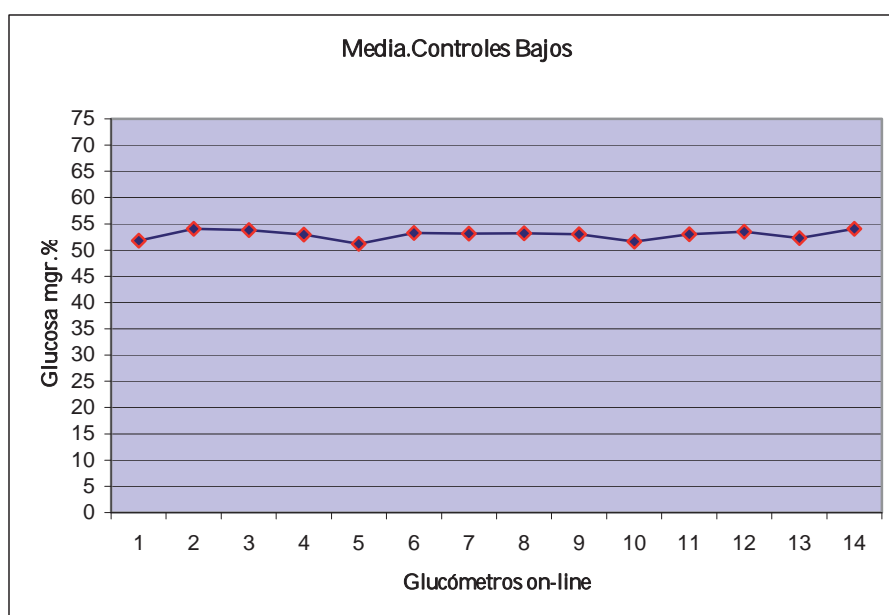


Fig. 29

Tabla 12 y Fig. 29. Resultados obtenidos en los controles de calidad en los glucómetros *on line* con el Laboratorio de Bioquímica. Controles con glucosa a concentraciones bajas (50 mg%) con los resultados expresados como Media, Desviación Estándar y Coeficiente de Variación.

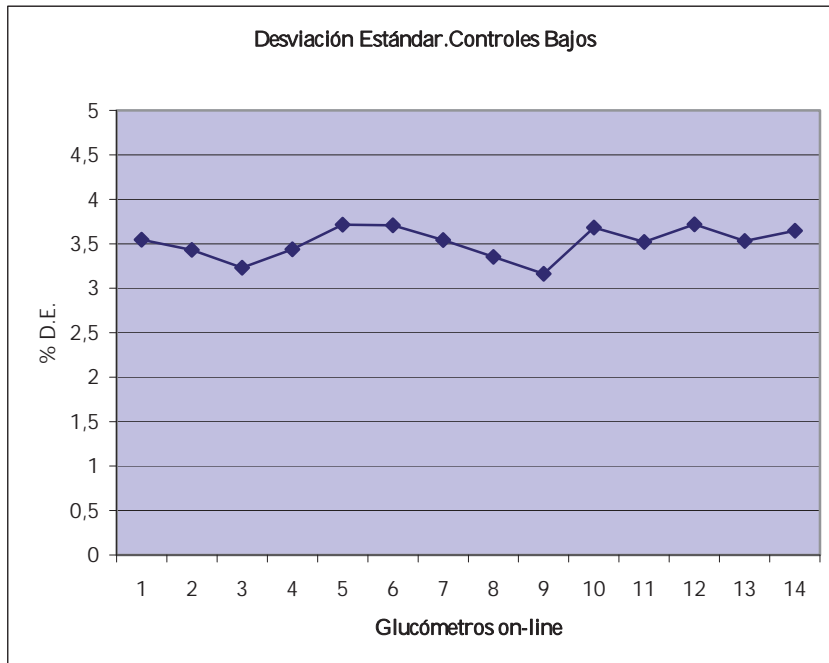


Fig. 30

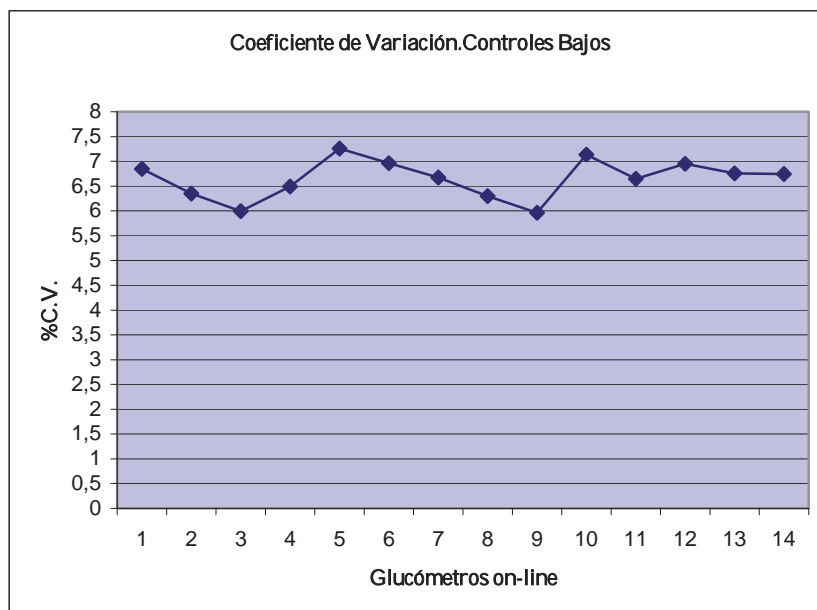


Fig. 31

Tabla 12 y Fig. 30 y 31. Resultados obtenidos en los controles de calidad en los glucómetros *on line* con el Laboratorio de Bioquímica. Controles con glucosa a concentraciones bajas (50 mg%) con los resultados expresados como Media, Desviación Estándar y Coeficiente de Variación.

Controles Altos

Nº	Glucómetro	Media	N	D.S.	C.V.
1	M10050066	292,3	255	16,7	5,7
2	M13140070	301,2	288	15,3	5,1
3	M13140075	299,7	98	14,1	4,7
4	M13140078	296,5	265	16,1	5,4
5	M13150068	288,2	221	15,7	5,4
6	M13160001	298,2	251	16,5	5,5
7	M13160003	297,1	251	15,2	5,1
8	M13160004	301,7	271	14,2	4,7
9	M13160005	300,8	281	14,9	5,0
10	M13160007	291,2	248	17,3	6,0
11	M13160009	299,4	221	15,8	5,3
12	M13160025	299,1	261	15,7	5,2
13	M14020025	296,0	168	15,8	5,3
14	M14020052	301,8	214	14,8	4,9
	Total	297,4	3385	16,1	5,4

Tabla 13

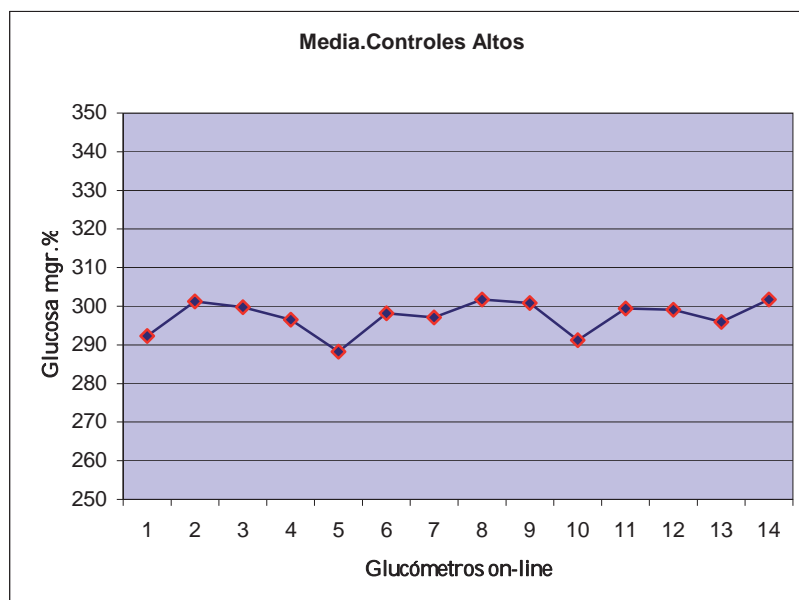


Fig. 32

Tabla 13 y Fig. 32. Resultados obtenidos en los controles de calidad en los glucómetros on line con el Laboratorio de Bioquímica. Controles de glucosa a concentraciones altas (300 mg%) con los resultado expresados como Media, Desviación Estándar y Coeficiente de Variación.

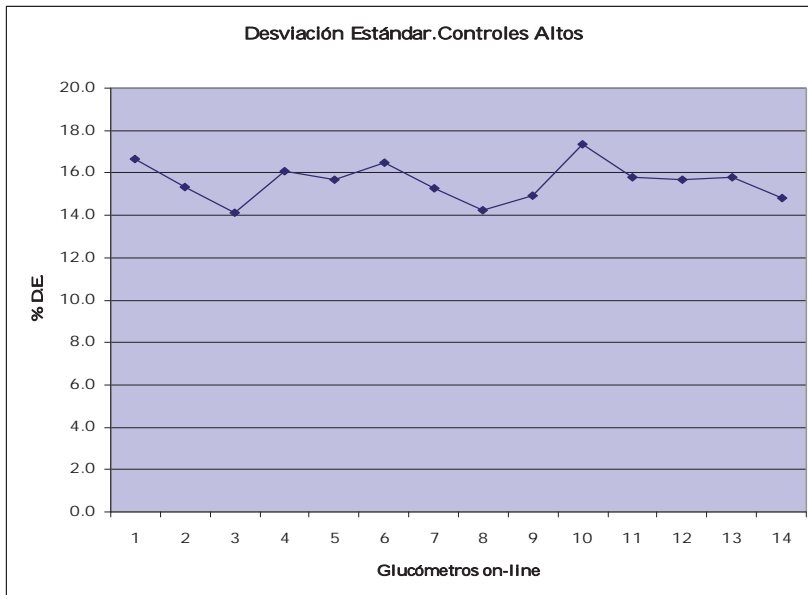


Fig. 33

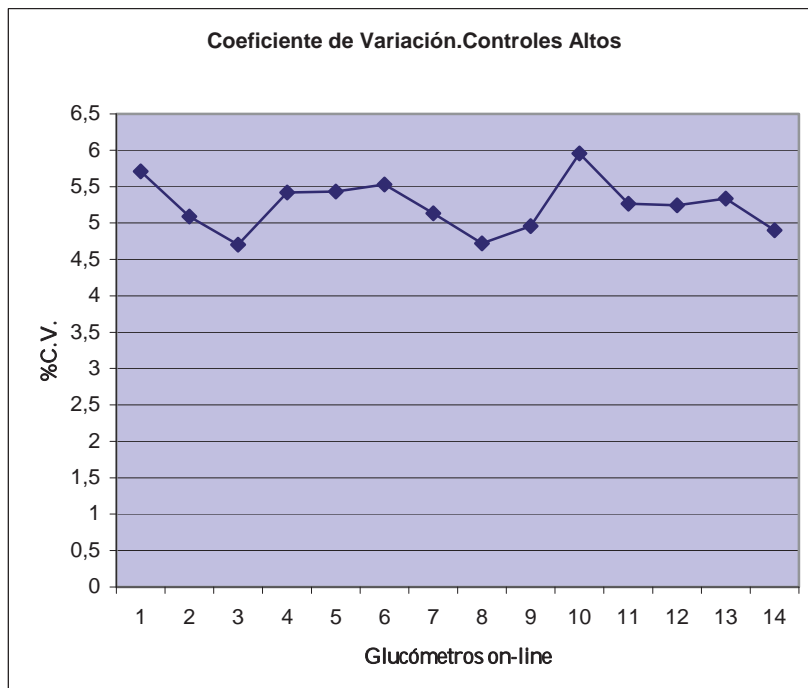


Fig. 34

Tabla 13 y Fig. 33 y 34. Resultados obtenidos en los controles de calidad en los glucómetros *on line* con el Laboratorio de Bioquímica. Controles de glucosa a concentraciones altas (300 mg%) con los resultado expresados como Media, Desviación Estándar y Coeficiente de Variación.

En la Tabla 11 presentamos la frecuencia (número de determinaciones de controles) realizados en los glucómetros con control de calidad gestionados *on line* por el Laboratorio de Bioquímica (n=7023). En las Fig. 29, 30 y 31 podemos ver la media, desviación estándar y coeficiente de variación en los controles bajos (50 mg%) y en las Figuras 32, 33 y 34 los mismos parámetros a concentraciones altas (300 mg%).

El error total medio de los glucómetros controlados por el Laboratorio en esta evaluación **se encuentra en 6,3 % en los valores bajos y en 4,8 % para los valores altos.**

Como ya hemos expuesto, estos resultados se encuentran dentro del objetivo ideal analítico, con un error total (analítico más manipulaciones) **< 7,9 %.**

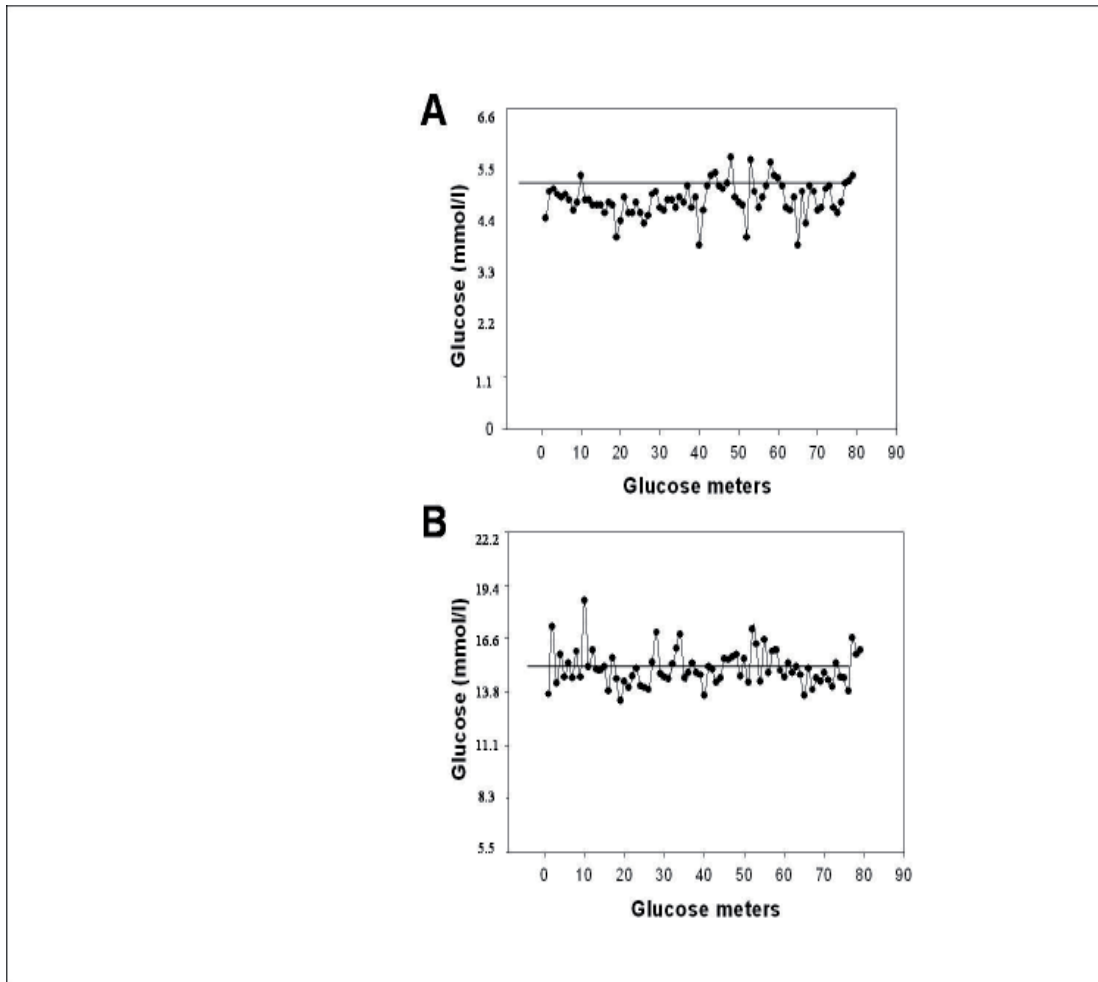


Fig. 35. Funcionamiento de los glucómetros del hospital antes de la intervención. El funcionamiento de 80 instrumentos de diferentes lugares del hospital fueron analizados con pool de suero con valores de glucosa determinados por el método de referencia del laboratorio. Los puntos son las medidas de los controles en cada glucómetros y la línea recta se refiere al valor de referencia. Como se muestra en la Fig., los resultados de los glucómetros previamente a la intervención variaban mucho dependiendo de cada aparato. Eran diferentes aparatos, con tiempo de adquisición y frecuencia de uso, y sin control de calidad alguno. Algunos instrumentos parecían tener errores por debajo de los límites recomendados, pero la mayoría de ellos tenían errores mayores, alcanzando incluso el 20%. La mayoría de los instrumentos parecían tener un error mayor del 10%, especialmente en concentraciones bajas de glucosa. Por ello, decidimos mejorar la exactitud de las medidas de glucemia por medio de una intervención que incluía un programa de formación junto a la instalación de los nuevos glucómetros conectados *on-line* con el laboratorio, que permitían un control de calidad centralizado.

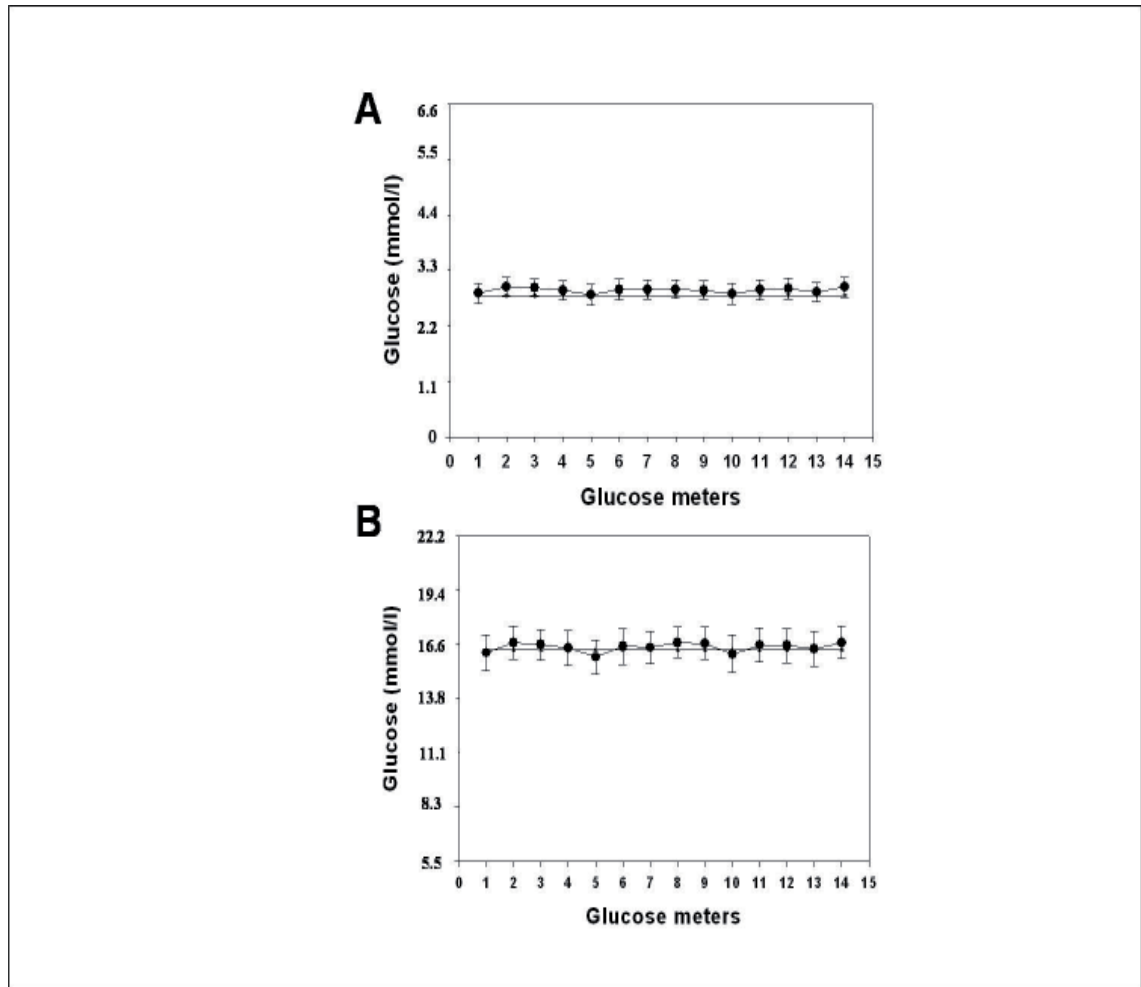


Fig. 36. Funcionamiento de los glucómetros conectados después de la intervención.

Los instrumentos se controlan cada 24 h con soluciones de glucosa, similar al plasma, controles bajos y altos. Los datos son las medias \pm SD de los controles bajos (panel superior) y los controles altos (panel inferior) de un total de 5642 determinaciones. Los círculos negros corresponden a las medidas de los glucómetros y la línea recta se refiere al valor de referencia. La media del error total para los controles bajos de glucosa (2.77 mmol/l) fue de 6.3% (intervalo 5.5 y 7.6) en los glucómetros controlados *on-line*. La media del error total era todavía más baja para los controles altos de glucosa (16.6 mmol/l): 4.8% (intervalo 4.1-6.5). Podemos observar la poca variabilidad que existe entre los diferentes medidores.

4.3. Resultados obtenidos con el nuevo sistema de control de calidad y conexión *on line* con el laboratorio, en los últimos años.

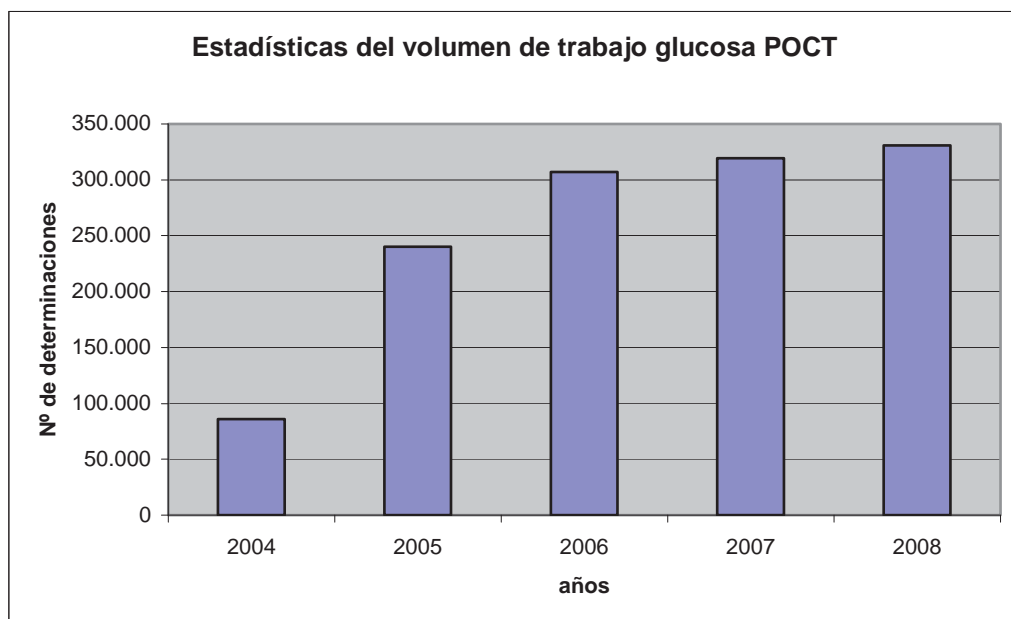
Estadísticas en el volumen de trabajo

Centro Especialidades San Jerónimo	1
Centro de Salud San Jerónimo	2
Centro Especialidades Esperanza Macarena	1
Centro Especialidades Policlínico	2
Centro Periférico de Diálisis	2
Centro de Salud Ronda Histórica	5
Hospital de San Lázaro	9
Hospital Universitario Virgen Macarena	69

Tabla 14. Número actual de Glucómetros conectados *on line* con la Unidad POCT del Laboratorio de Bioquímica Clínica en los diferentes Centros del Área Hospitalaria Virgen Macarena.

Centro	Pruebas de Paciente	Pruebas de Control	Inventario Total
C. E. Esp. Macarena	570	488	1079
C. E. San Jerónimo	1025	369	1404
Centro de Diálisis	446	807	1289
C. E. Policlínico	545	461	1028
Hospital San Lázaro	30314	3568	34164
Hosp. Virgen Macarena	286771	41562	331708
Total Área	319671	47255	370547

Tabla 15. Número de determinaciones realizadas durante el año 2007, de Controles de Calidad y de determinaciones realizadas a los pacientes, en los diferentes Centros del Área Hospitalaria Virgen Macarena.

**Figura 37**

Año	Determinaciones realizadas en pacientes
2004	85.938
2005	240.375
2006	307.133
2007	319.671
2008	331.090

Tabla 16

Figura 37 y Tabla 16. Número de pruebas de glucemia POCT realizadas a los pacientes durante el periodo 2004-2008 en toda el Área Hospitalaria, con el sistema de control de calidad *on-line*.

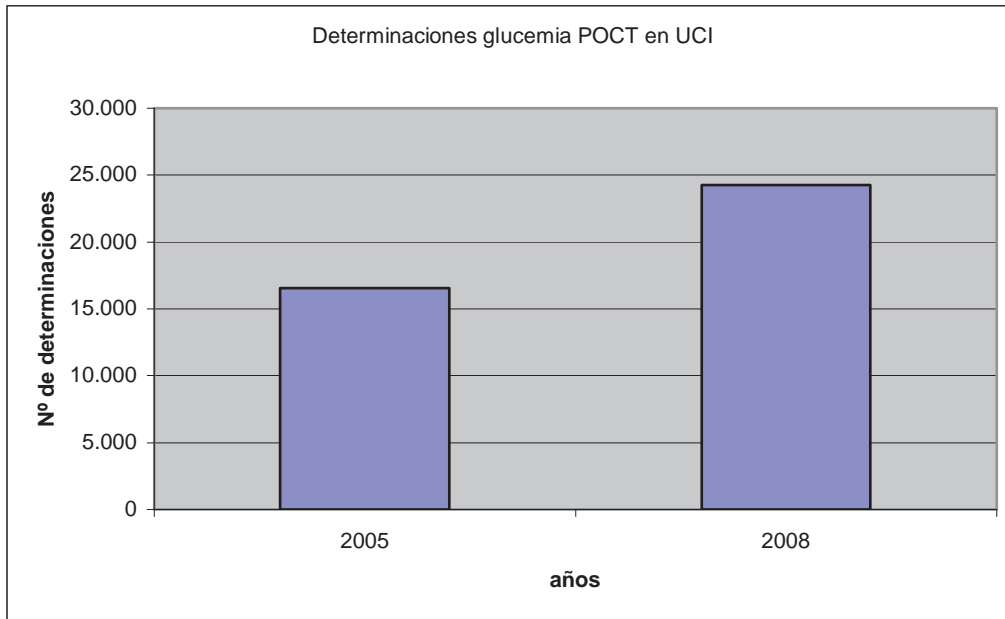


Figura 38

Año	Determinaciones Pacientes	Determinaciones Controles
2005	16.552	1.623
2008	24.251	1.776

Tabla 17

Figura 38 y Tabla 17. Número de pruebas de glucemia POCT realizadas a los pacientes durante el año 2005 y el año 2008 en las Unidades de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Virgen Macarena. Se observa el incremento en casi el 40 % en el número de determinaciones, en sólo dos años de intervalo, en pacientes de cuidados críticos, apoyando el criterio del uso cada vez más extendido del Control Estricto de la Glucemia (en inglés TGC, Tight Glucose Control), por parte de los Clínicos Intensivistas. Durante este período el número disponible de camas en la Unidad de Cuidados Intensivos es el mismo.

Por Unidades Asistenciales nos facilita los datos estadísticos y el consumo de tiras realizado por cada Servicio o Unidad Asistencial:

Área de Cuidados	Ubicación	Número Glucómetros	Pruebas de Pacientes	Pruebas de Control	Errores de Pruebas	Inventario Total
Hospitalización	Supervisor	2	3522	447	0	3969
	8ª A	2	16310	1447	135	17892
	8ª B	2	12034	1356	95	13485
	8ª C	2	8464	1448	58	9970
	8ª D	2	3844	1161	33	5038
	7ª A	2	15061	1503	72	16636
	7ª B	2	10283	948	90	11321
	7ª C	2	10785	1471	80	12336
	5ª A	1	6066	644	61	6771
	5ª B	2	12796	1370	155	14321
	5ª C	1	6743	638	65	7446
	5ª D	1	290	58	3	351
	4ª B	2	8249	1478	117	9844
	3ª A	2	12469	1352	125	13946
	3ª B	1	7360	710	35	8105
	3ª C	1	10260	785	132	11147
3ª D	1	8294	758	69	9121	
2ª A	1	8574	745	73	9392	
2ª B	1	6386	697	44	7127	
2ª C	1	5609	686	32	6327	
2ª D	1	6266	700	84	7050	
Nefrológicos	7ª D-Control	1	4867	825	71	5763
	7ª D-Diálisis	1	1625	691	28	2344
	C. Periférico	2	799	1195	52	2046
Salud Mental	Baja B y C	2	3153	1278	59	4490
Críticos	Urgencias	12	38305	8526	531	47362
	C. Intensivos	4	24251	1776	411	26441
	Coronarias	2	6975	1509	72	8556
	U.R.P.	1	4765	692	53	5510
Del Niño	6ª A	1	954	284	5	1243
	6ª B	1	229	145	13	387
	6ª C	1	570	222	108	900
	6ª D	2	1382	919	102	2403
	Neonatología	3	5329	1515	105	6949
De la Mujer	4ª A	1	3252	717	28	3997
	4ª C	1	2899	692	34	3625
	4ª D	1	4850	765	41	5656
	Preparto	1	1045	430	35	1510
De Consultas	San Jerónimo	2	371	277	11	659
	C.E.E.M.	1	603	489	4	1102
	Policlínico	2	129	249	0	378
De Soporte	Bioquímica	3	15732	1639	129	17500
Hospital	San Lázaro	9	29340	3142	194	32676
TOTAL	ÁREA	86	331090	48379	3644	383113

Tabla 18. Muestra la estadística del volumen de trabajo realizado durante el año 2008, el número de glucómetros que tiene cada Unidad, los Controles de Calidad y de determinaciones realizadas a los pacientes, en las diferentes Unidades Asistenciales del Área Hospitalaria Virgen Macarena.

Estadística de Control de Calidad

Año	Nº de pruebas	Media	Desviación Estándar	Coefficiente de Variación
2004	7530	48.60	3.00	6.30
2005	18410	47.90	3.20	6.60
2006	23238	48.35	2.87	5.94
2007	24063	49.12	3.08	6.28
2008	24436	48.32	3.11	6.45

Tabla 19. Número de determinaciones de Control de Calidad (Valor Bajo) realizadas durante el periodo 2004 - 2008, en el Área Hospitalaria Virgen Macarena, donde se muestran la Media, Desviación Estándar y Coeficiente de Variación.

Año	Nº de pruebas	Media	Desviación Estándar	Coefficiente de Variación
2004	7202	278.00	13.90	4.82
2005	17674	282.20	16.40	5.80
2006	22328	278.82	14.12	5.06
2007	23281	279.30	14.15	5.07
2008	23826	282.08	14.98	5.31

Tabla 20. Número de determinaciones de Control de Calidad (Valor Alto) realizadas durante el periodo 2004 - 2008, en el Área Hospitalaria Virgen Macarena, donde se muestran la Media, Desviación Estándar y Coeficiente de Variación.

Datos del Control Valor Bajo

Centro	Media	Desviación Estándar	Coefficiente de Variación
C. E. Esp. Macarena	47.47	2.63	5.55
C. E. San Jerónimo	51.51	3.29	6.38
C. P. Diálisis	48.11	2.73	5.68
C. E. Policlínico	48.40	2.40	4.96
Hospital San Lázaro	48.84	2.94	6.02
Hosp. Virgen Macarena	48.28	3.13	6.48
Total Área	48.32	3.11	6.45

Tabla 21. Muestra la Media, Desviación Estándar y Coeficiente de Variación, para el nivel bajo del Control de Calidad en los diferentes Centros del Área Hospitalaria, durante el año 2008.

Datos del Control Valor Alto

Centro	Media	Desviación Estándar	Coefficiente de Variación
C. E. Esp. Macarena	274.47	14.12	5.15
C. E. San Jerónimo	280.72	13.74	4.89
C. P. Diálisis	280.67	14.05	5.01
C. E. Policlínico	273.27	8.73	3.20
Hospital San Lázaro	282.58	15.10	5.35
Hosp. Virgen Macarena	282.23	15	5.32
Total Área	282.08	14.98	5.31

Tabla 22. Muestra la Media, Desviación Estándar y Coeficiente de Variación, para el nivel alto del Control de Calidad en los diferentes Centros del Área Hospitalaria, durante el año 2008.

Seguimiento: Gráficos de control de Levey-Jennings

Gráficos de control de calidad: El instrumento más utilizado es la **Gráfica de Control o de Levey-Jennings**, en la que se representa la magnitud medida en función del tiempo. En la gráfica se encuentran señalados el valor medio y las desviaciones asignadas, obtenidas en el propio laboratorio para el control de calidad interno. En la gráfica control se observan las incidencias que van produciéndose al analizar el material en días sucesivos. Los resultados deben localizarse al azar alrededor del valor medio. Las desviaciones del valor medio pueden ser positivas o negativas. Puede existir una tendencia cuando los datos se desplazan sistemáticamente en una dirección, lo que debe ser corregido de forma adecuada.

La gráfica de Levey-Jennings se usa para graficar valores de control de calidad sucesivos (día-a-día). Se crea una gráfica para cada nivel de control.

Análisis regulares: Las buenas prácticas de laboratorio requieren evaluar controles normales y anormales para cada prueba al menos cada 24 horas para monitorizar el proceso analítico. Si durante la prueba de control, el resultado de los mismos se sale de las desviaciones preestablecidas, el glucómetro, requerirá la repetición de la prueba y en ningún momento el medidor permitirá realizar la prueba de paciente, si el control de calidad no se encuentra en los márgenes establecidos como correctos. El análisis regular de los controles de calidad crea una base de datos que el laboratorio usa para validar los resultados de pacientes. La validación se establece comparando los resultados diarios de CC con un rango de valores de CC definido por el laboratorio.

Actúa como Control de calidad interno, teniendo como objeto fundamental el garantizar la calidad de los resultados del laboratorio de forma individual. El seguimiento de control de calidad es aplicado a todo el proceso analítico incluyendo todas sus fases (pre-analítica, analítica y post-analítica), de modo que el usuario puede estar seguro del grado de confianza que pueda tener el resultado.

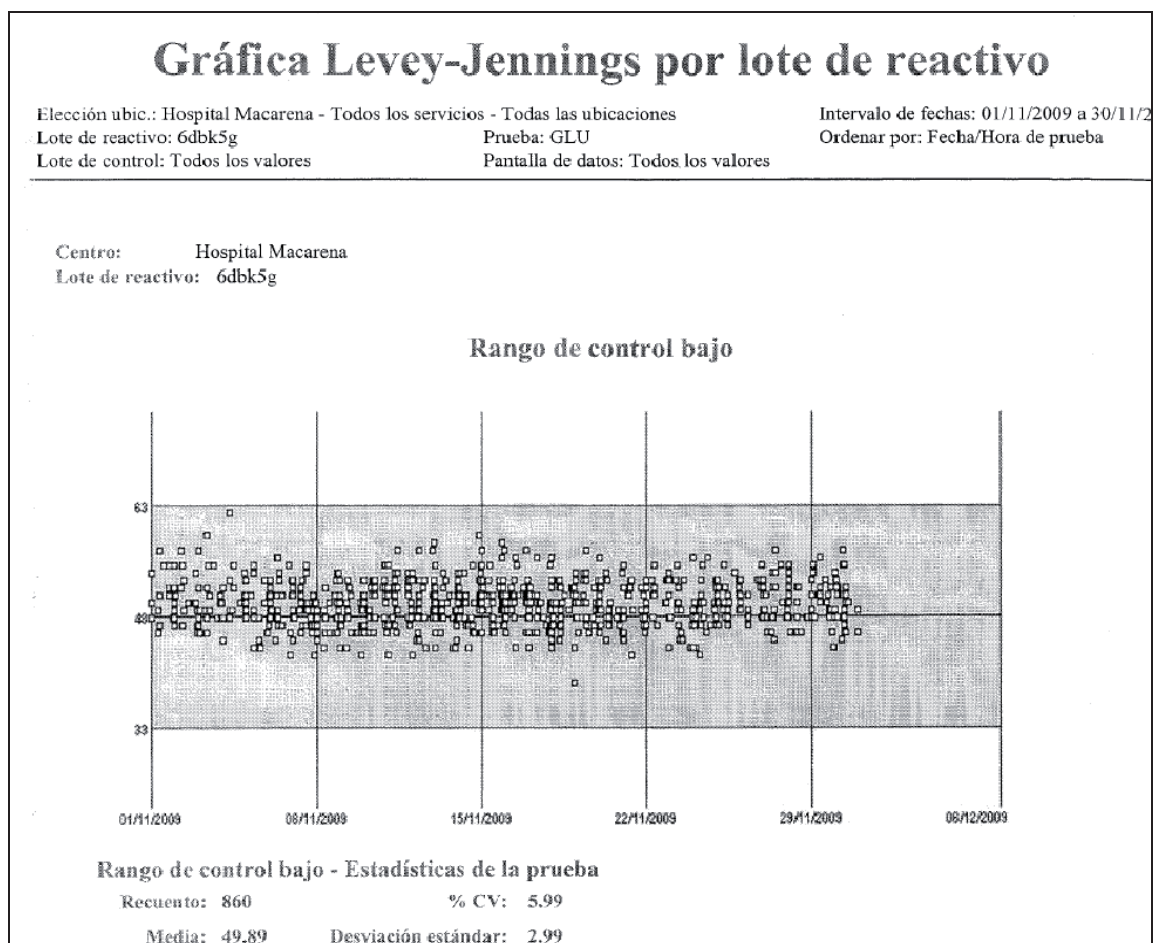


Fig. 39. La imagen nos muestra un Gráfico de Levey-Jennings, donde se observa el valor medio teórico del control (en este caso rango de control bajo) y el punteado de todas las mediciones realizadas de ese lote de control, el informe nos ofrece las estadísticas de la prueba, con el número de pruebas realizadas durante el período que hemos solicitado y los valores de media, desviación estándar y % de coeficiente de variación del control de calidad.

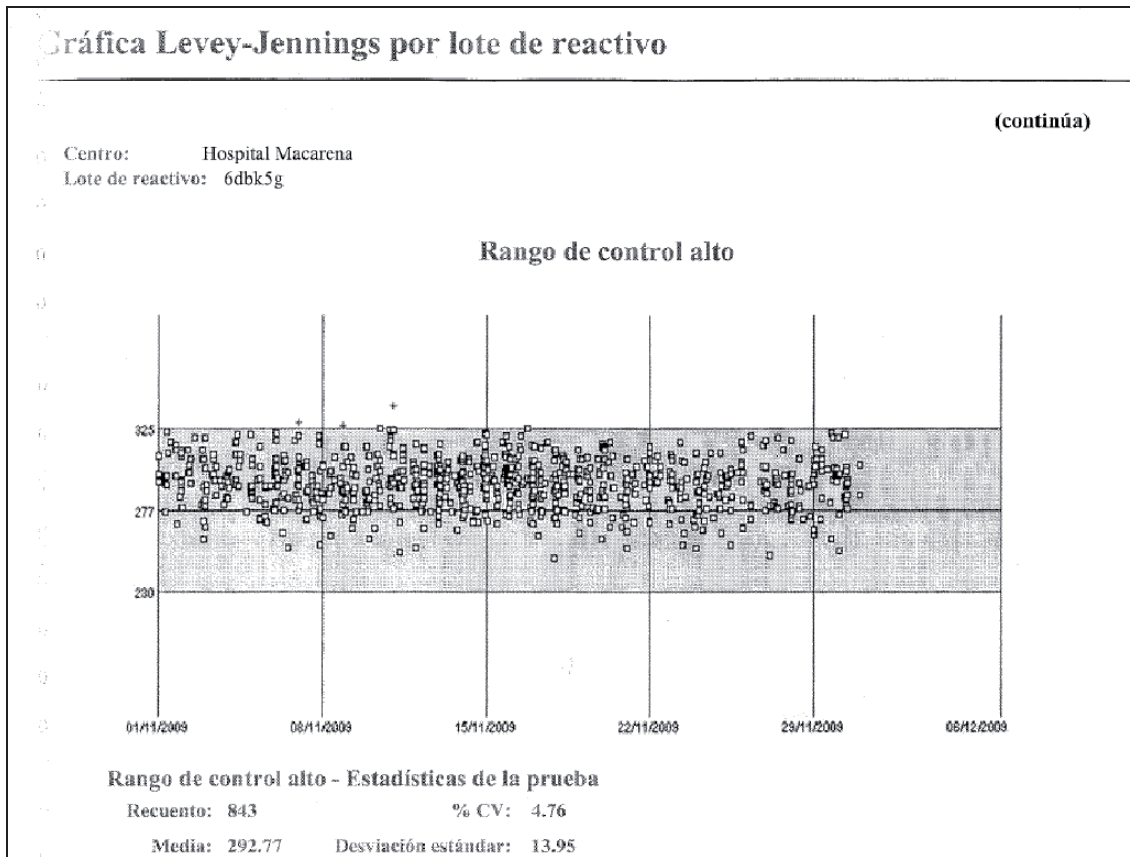



Fig. 40. La imagen nos muestra un Gráfico de Levey-Jennings, donde se observa el valor medio teórico del control (en este caso rango de control alto) y el punteado de todas las mediciones realizadas de ese lote de control, el informe nos ofrece las estadísticas de la prueba, con el número de pruebas realizadas durante el período que hemos solicitado y los valores de media, desviación estándar y % de coeficiente de variación del control de calidad.

Informes realizados de forma periódica a los responsables de las diferentes

Unidades Asistenciales:

 <p>Servicio Andaluz de Salud CONSEJERÍA DE SALUD</p>	DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA CLÍNICA UNIDAD POCT ÁREA HOSPITALARIA "VIRGEN MACARENA"
--	--

NOTA DE CIRCULACIÓN INTERIOR

SEVILLA: 2 de marzo de 2009
ASUNTO: Informe Anual
DE: Unidad POCT. Departamento de Bioquímica.
A: Joaquín Corrales y Juan Carlos Jiménez, Supervisores de Urgencia
Ntra. Ref.: 29-09

**Informe anual del medidor de
glucosa en sangre**

Año 2008

Hospital Universitario Virgen Macarena

Unidad: Urgencias

Fig. 41.

Estadísticas del volumen de trabajo

<i>Servicio</i>	<i>Ubicación</i>	<i>Número Glucómetros</i>	<i>Pruebas de Pacientes</i>	<i>Pruebas de Control</i>	<i>Errores de Pruebas</i>	<i>Inventario Total</i>
Urgencias	Consultas	4	6701	2750	106	9663
	Recuperación	1	1773	705	39	2517
	Observación	4	17038	2964	210	20212
	Ampliación	1	4749	762	57	5568
	Sillones	1	2032	713	33	2778
	Estancias Cortas	1	6012	632	82	6726
Totales		12	38305	8526	527	47362

Datos de Control de Calidad

<i>Control</i>	<i>Nº Controles realizados</i>	<i>Media</i>	<i>Desviación Estándar</i>	<i>Coefficiente de Variación</i>
Bajo	4301	48.41	3.49	6.99
Alto	4192	284.26	15.52	5.46

Objetivos propuestos para el 2009:

En cuanto a la Calidad de resultados (Implica al Laboratorio)

- Mantener el Coeficiente de Variación en el Control de Calidad < 7 %.**

En cuanto a la Trazabilidad de las determinaciones (Implica al Enfermero/a)

- Identificar al paciente con su número de historia**

Fdo.: Manuel S. Rodríguez Oliva
Coordinador POCT

Fig. 42

Fig. 41 y 42. Informe Anual: Se emiten informes de forma periódica a los responsables de las diferentes Unidades asistenciales, donde se les facilita el número de determinaciones de pacientes que han realizado y los resultados de los controles de calidad, que han obtenido en su Unidad en el periodo informado. La figura recoge el informe anual que se emite, a primero de cada año, a todas las Unidades Asistenciales del Área Hospitalaria.

4.4. Resultados obtenidos en el estudio de Intervención tecnológica y educacional desde el laboratorio del hospital para la mejora del control glucémico de los pacientes diabéticos en atención primaria

En 1977 se demostró la utilidad del análisis de HbA1c en la monitorización del paciente diabético, y mostraron una correlación con los niveles de glucosa en sangre y orina durante largos periodos de tiempo (Gabbay et al, 1977). También se observó que la mejor correlación entre los niveles de HbA1c y los de glucosa en orina de 24 horas se producía entre 43 y 70 días anteriores a la extracción de la muestra. Para entonces ya se aceptaba que la HbA1c era una herramienta eficaz para el control metabólico de los pacientes con diabetes mellitus (Gonen et al, 1977).

Aunque las determinaciones de glucemia y glucosuria permitían un control inmediato del paciente, ninguna de estas técnicas suministraba información sobre el control glucémico a largo plazo. La medición de la HbA1c añadió una nueva dimensión a la evaluación de la glucemia. Actualmente la hemoglobina glicosilada se utiliza de forma rutinaria y totalmente extendida en todo el mundo para la monitorización del estado glucémico a largo plazo de los pacientes tanto con diabetes tipo 1 como tipo 2 (ADA, 2008).

La importancia de la hemoglobina glicosilada en el control de la diabetes fue reconocida en el año 1986, cuando la Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomendó el uso de dos medidas anuales de hemoglobina glicosilada para realizar el seguimiento de la patología. Dado que el promedio de vida de un eritrocito es de 120 días, el análisis del porcentaje de hemoglobina glicosilada ofrece información sobre el nivel de glucosa en sangre en un período previo de tres meses aproximadamente. Esta evaluación tiene una clara ventaja sobre el análisis directo de la glucosa debido a que la medición de hemoglobina glicosilada está exenta de las amplias fluctuaciones que se

observan durante el análisis de glucosa en sangre. Estas variaciones en la glucemia dependen de diversos factores, como el momento del día, el estrés, el consumo de alimentos y la actividad física. Sin embargo, además de informar acerca de la glucemia media que el paciente ha tenido en los últimos tres meses aproximadamente (Rohlfing et al, 2002), se trata de una medida del riesgo de padecer complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares relacionadas con la diabetes. Así lo corroboran los ensayos DCCT y UKPDS.

En base a los resultados de estos dos ensayos, la ADA recomienda unos objetivos en el tratamiento de la hiperglucemia teniendo como base que los niveles de HbA1c deben estar por debajo del 7%, ya que así se minimiza el riesgo de padecer complicaciones microvasculares. Por encima de estos niveles de HbA1c el riesgo de padecer dichas complicaciones se dispara, y se asume por tanto que no existe un buen control glucémico, recomendando cambios en la actuación terapéutica con valores de HbA1c superiores a 8% (ADA, 2008).

De los 135 pacientes diabéticos con autocontrol (pacientes que utilizan de forma habitual su glucómetro para su control de glucemia) estudiados:

La distribución por sexo fue un 53% mujeres y 47% hombres.

La edad media de la población fue de 68 años,

Se produjo el cambio de glucómetros al 43% de los pacientes.

La media de HbA1c de todos los pacientes descendió de 7.5 % al comienzo del seguimiento a 7.0 % a los 12 meses, siendo la diferencia estadísticamente significativa $p < 0.05$ y mejoraron un total de 66% de los pacientes, con un **descenso medio de 1% de HbA1c.**

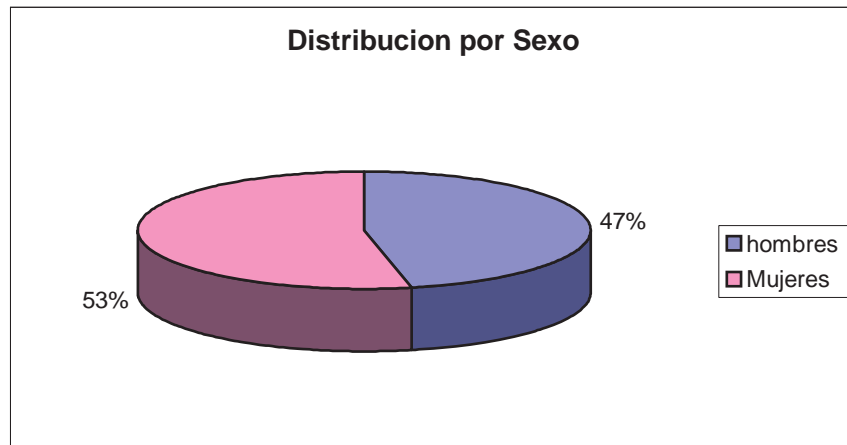


Fig. 43. Seleccionamos a una población posible de 206 pacientes diabéticos, que de forma regular acudían a las consultas de seguimiento de pacientes crónicos y con el uso de glucómetros para su autocontrol, realizaron el seguimiento y terminaron el estudio un total de 135 pacientes, la distribución por sexo fue de 53% mujeres y 47% hombres, la edad media de la población estudiada fue de 68 años.

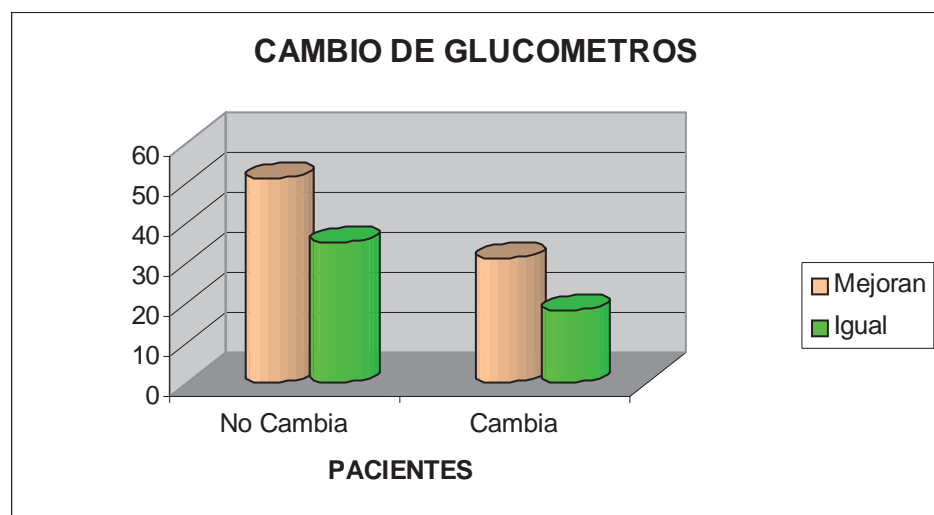


Fig. 44. La posibilidad de tener un glucómetro de referencia controlado *on-line* desde el laboratorio central en las diferentes consultas de enfermería nos permite el control de los glucómetros portátiles que usan los pacientes, pudiendo ser sustituidos en caso de no cumplir los criterios de precisión establecidos. El cambio de glucómetros se produjo en el 43% de los pacientes durante el seguimiento en las 4 intervenciones a lo largo de un año, retirando aquellos cuyas medidas variaban más del 10% con respecto al glucómetro de referencia.

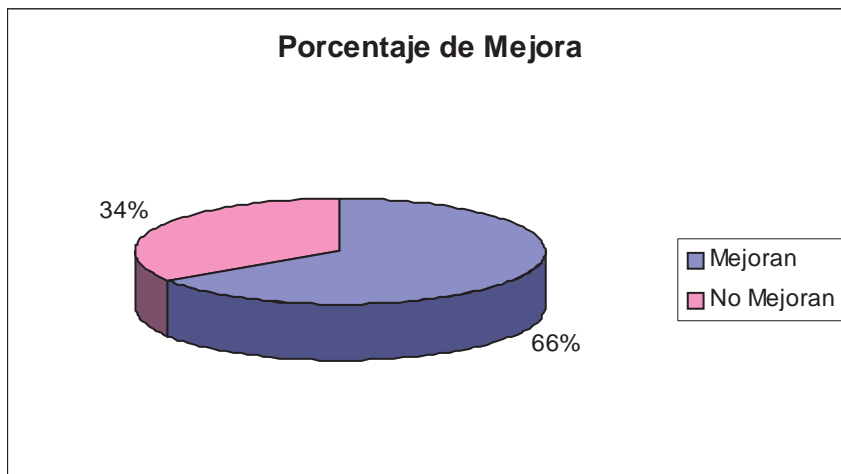


Fig. 45. La media de los valores de HbA1c descendió de 7.5 a 7.0 % durante los 12 meses en que se desarrolló el proyecto, siendo la diferencia estadísticamente significativa. Los pacientes que mejoraron fueron el 66% (**con un descenso medio de 1 % en la HbA1c**) y no mejoraron un 34%. Los resultados demuestran que la intervención tecnológica sobre el correcto funcionamiento de los glucómetros junto con la intervención educativa de los pacientes diabéticos para su uso en el autocontrol supone una mejora en el control glucémico, lo que supondría una mejor evolución de la enfermedad previniendo o retardando futuras complicaciones.

En el seguimiento del paciente diabético, la hemoglobina glicosilada es determinada de forma habitual por el laboratorio de referencia, nuestro grupo ha realizado recientemente un estudio comparativo de métodos de medición de HbA1c entre el método de referencia HPLC HA 8160 (®Menarini) de nuestro laboratorio y los métodos POCT actualmente en el mercado nacional (In2it (®Bio-Rad), Afinion(®Izasa), DCA Vantage (®Siemens), cuyos resultados han sido presentados en diferentes congresos y en el simposio celebrado en Sevilla en 2008 “Estrategia de consenso para la estandarización de la medición de HbA1c”, de cuyos resultados presentados, se concluye que los dispositivos analizados han mostrado buena correlación con la técnica de referencia HPLC y buena precisión (CV intraensayo oscila entre el 1.9-5.3%).

Los avances tecnológicos nos han permitido afirmar que actualmente los POCT para la medición de HbA1c evaluados presentan suficiente precisión y fiabilidad para poder ser utilizados en la clínica.

No han sido publicados, a nivel internacional, los objetivos específicos de precisión para POCT-HbA1c pero es aceptado que deberían ser equivalentes a los empleados en los laboratorios clínicos.

Las técnicas POCT son métodos rápidos, la implantación de la determinación inmediata de la HbA1c en la consulta médica, por ejemplo en Unidades de día de diabetes, puede representar un avance en el control del paciente diabético, facilitando una mejor toma de decisiones clínicas y mejorando la satisfacción e implicación del paciente.

No hay que olvidar las limitaciones que presentan los analizadores (imprecisión, detección de interferentes,...). Su implantación, evaluación y seguimiento deben ser realizados por el laboratorio, garantizando éste la calidad de los resultados obtenidos.

V. Discusión

Las actuales directrices son unánimes en reconocer la necesidad de un control estricto de la glucemia en pacientes diabéticos, la mejoría del control glucémico en el paciente diabético es un objetivo prioritario. El control glucémico estricto reduce y retrasa las complicaciones microvasculares, con independencia del tipo de diabetes y del tratamiento antidiabético empleado (Holman RR, et al, 2008; Gómez Huelgas R, 2009).

Es bien conocido el papel que juega la HbA1c en cuanto a que es considerada el estándar de medida a largo plazo para el control de la glucemia y los niveles de HbA1c están fuertemente asociados con las complicaciones de la diabetes, incluso actualmente se debate su papel en el diagnóstico (IEC, 2009; Sacks DB, 2009) sin embargo no prevé información a “tiempo real” y por tanto la monitorización de la glucemia permite una intervención inmediata frente a episodios de hipoglucemias o hiperglucemias que no sólo pueden mejorar la seguridad del paciente sino que también pueden motivar a introducir cambios o ajustes en la terapia farmacológica.

Debido a que mediciones reiteradas no son factibles en plasma como norma general, por la tardanza del resultado, la monitorización requiere el uso de sangre capilar.

De los reflectómetros a los biosensores

Históricamente unos de los mayores avances en el tratamiento de la diabetes mellitus ha sido la introducción de pequeños glucómetros portátiles con tiras reactivas de química seca que permiten la monitorización frecuente de la glucemia capilar en insulino dependientes y en algunos casos diabéticos tratados con antidiabéticos orales.

La tecnología de los glucómetros a lo largo de la historia ha evolucionado mucho, desde el uso de reflectómetros a la utilización en la actualidad de biosensores, los cuales miden una señal electrónica generada por una reacción química, la evolución de las tiras reactivas y aparatos cada vez mejores han ido consiguiendo resultados cada

vez mas precisos y exactos que han llevado a la implementación universal de la monitorización de la glucemia capilar.

Además de las mejoras en la microtecnología hay que destacar el fácil manejo de los mismos, los glucómetros son actualmente pequeños, compactos y minimizan los errores de uso por parte del operador. Las mediciones realizadas con glucómetros portátiles suponen un buen ejemplo de POCT.

El desarrollo de nuevas tecnologías, una instrumentación más segura y la creciente fiabilidad de los sistemas de información, están contribuyendo de manera decisiva a que este tipo de mediciones se vayan implantando cada día con más frecuencia.

La realización de estas pruebas en el lugar de asistencia al paciente es una opción que permite determinar ciertas magnitudes biológicas donde y cuando se necesita. En ocasiones, la obtención de un resultado fiable de forma inmediata, puede tener una enorme trascendencia para la correcta toma de decisiones clínicas.

La importancia del POCT en la clínica es indudable, pero es necesaria la gestión de las pruebas por parte del Laboratorio. La adopción del control de las pruebas por el laboratorio supone la introducción de los debidos controles de calidad y programas de garantía de calidad.

Las características del POCT “ideal” incluyen su fácil manejo, que demuestre una precisión y calidad comparable al laboratorio central, mantenimiento de rutina mínimo, que use códigos de barras para muestras, controles y reactivos, que los reactivos sean estables a temperatura ambiente, que los resultados se puedan imprimir, su conexión al SIL con un software que proporcione calidad y seguridad en el manejo de datos, calibraciones automáticas y suficientes niveles de seguridad del sistema.

Coefficiente de variación recomendado

A lo largo de los años se han ido proponiendo diferentes objetivos a alcanzar. En 1987 la American Diabetes Association recomendaba un error total (suma de error de usuario y error analítico) de $< 10\%$ en concentraciones de glucosa entre 30 y 400 mg/dL (ADA, 1987, 1990 y 1994) Además, propusieron que los valores debían diferir de los del laboratorio de referencia $< 15\%$. Esta recomendación fue modificada en respuesta a la significativa reducción de las complicaciones por un estrecho control de la glucosa en el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT); a partir de entonces, la ADA recomendaba alcanzar un error total, incluyendo imprecisión y sesgo, $\leq 7.9\%$ (ADA, 1996). El objetivo fue revisado y publicado en 2002 por la National Academy of Clinical Biochemistry (NACB), en la guía práctica de medicina de laboratorio (NCCLS, 2002) y en la actualidad se pretende que el error analítico sea $< 5\%$. Los resultados muestran que los glucómetros que alcanzan un coeficiente de variación (CV) y un sesgo $< 5\%$ raramente conducen a errores en la dosificación de insulina, evitando así hipoglucemias. Existe una diferencia sistemática del 11% entre los valores de medición entre sangre total (la que miden los glucómetros) y plasma (método habitual de laboratorio) lo que hace exceder el error máximo permisible del 7.9% (Sacks DB et al, 2002. Harvard University.). Hasta la fecha no hay ningún estudio publicado que haya alcanzado este objetivo.

Clarke propuso una aproximación diferente desarrollando la curva de “Error Grid” que trata de relacionar síntomas clínicos probables (hipoglucemias severas con los rangos de glucosa del sujeto) (Clarke et al, 1987).

Hay una gran variabilidad en la determinación analítica de los distintos glucómetros. Aunque los aparatos usados hoy día minimizan al máximo los errores, la imprecisión continúa siendo alta.

Interferencias y variabilidad

En los glucómetros portátiles la muestra que se analiza es sangre total. Aunque algunos glucómetros portátiles han sido diseñados para dar valores de glucosa en plasma, la imprecisión de los glucómetros actuales impide su utilización para el diagnóstico. De igual modo, su uso para screening, que podría considerarse debido a la conveniencia, facilidad y accesibilidad, sería una fuente de falsos positivos y negativos.

Existen múltiples factores que pueden interferir con el análisis de glucosa en glucómetros portátiles. Algunos de éstos como la mala utilización, la demora en la aplicación de la muestra en la tira y el exceso de muestra, han sido eliminados por los avances tecnológicos. Aún así, quedan importantes variables que pueden influir en los resultados como, cambios en el hematocrito, altitud, temperatura ambiental, humedad, hipotensión, hipoxia e hipertrigliceridemia. Además, la mayoría de los glucómetros no son eficaces para evaluar concentraciones de glucosa muy altas o muy bajas. Otro factor importante es la variabilidad de resultados entre diferentes glucómetros.

Diferentes métodos de análisis y estructuras, resultan en una falta de correlación entre glucómetros, incluso procediendo de la misma firma comercial. De hecho, existen estudios en los que se comparan dos glucómetros de la misma marca en los que los resultados difieren sustancialmente de uno a otro. El factor relativo al paciente es importante, particularmente el entrenamiento adecuado. La educación diabetológica y la comparación entre el glucómetro del paciente y un laboratorio de referencia, mejoran la fidelidad de la lectura de la glucemia por parte del paciente. Es importante evaluar la técnica del paciente en intervalos regulares.

El primer planteamiento que nos debemos hacer es ¿para qué se utilizan los glucómetros en nuestro medio?. Por una parte son utilizados por los pacientes para el

control de su diabetes, en segundo lugar como técnica de scrining (ejemplo Test de Sullivan en la Diabetes Gestacional) o en la dosificación de la insulina.

Error Grid Analysis System

Cuando los medios técnicos no permitían un control y los glucómetros tenían un error total que superaba el 20 %, las distintas sociedades científicas eran taxativas en el sentido que estos aparatos no podían ser utilizados en el diagnóstico ni en la dosificación de insulina.

En nuestro caso, lo primero que hicimos fue objetivar la situación que teníamos en el medio hospitalario. Del estudio que hemos presentado en esta tesis, observamos que el error total en ocasiones superaba el 20 %, fuera de las recomendaciones de las Sociedades Científicas más solventes. Esta situación sigue siendo la habitual en nuestro país. En el Hospital Clínico de Barcelona se realizó un estudio similar con los glucómetros del propio Hospital, con unos resultados tan desalentadores como los nuestros.

En segundo lugar, aplicamos dos objetivos. El primero disponer de un “control de calidad” para todos los glucómetros y en segundo lugar, valorar los resultados para comprobar si cumplíamos las recomendaciones. El sistema era nuevo, utilizando electrodo selectivo y conexión *on line* con el propio Laboratorio de Bioquímica. Comenzamos instalando los glucómetros en lugares “esenciales” como “urgencias de puertas, observación, unidades de cuidados intensivos y el Servicio de Endocrinología” para extenderlo paulatinamente a todo el Hospital.

El análisis de los resultados fue muy positivo, con un error total medio de un 6,3% en los controles de 50 mg% y de 4,8% para los valores de 300 mg%.

Estudiamos el “Error Grid Analysis System” (Clarke et al, 1987) con el fin de observar la significación clínica, aplicamos el límite de desviación del 20%, 10% y 5%

siguiendo el estudio comparativo según las situaciones recomendadas por las distintas Sociedades Científicas. Como podemos observar en los resultados de esta tesis, los glucómetros sin control de calidad abarcan hasta la zona B, incluso con desviaciones del 20 %, mientras que los glucómetros controlados comienzan a invadir esta zona cuando los límites de desviación es del 5 %.

La precisión y la exactitud de los glucómetros se tienen que evaluar periódicamente por el laboratorio de referencia para garantizar la calidad de los resultados analíticos.

El Área Hospitalaria Virgen Macarena con 2 Hospitales, 3 Centros de Especialidades y 1 Centro de Diálisis proporcionan asistencia sanitaria especializada a los 550000 habitantes de la zona Norte de la provincia de Sevilla. El principal desafío no ha sido la instalación de los medidores y las conexiones, sino el programa de formación a varios cientos de enfermeros que tienen responsabilidades de la determinación de glucosa en sangre a la cabecera del paciente. De hecho, la intervención se llevó a cabo en una manera gradual durante el período 2002-2007. En segundo lugar, hemos querido evaluar el total de errores (error del usuario, más analítico) de las determinaciones de glucosa controlada para comprobar si podríamos alcanzar los objetivos analíticos recomendados en todos los glucómetros utilizados en todos los Centros de Atención Especializada del Área de Salud. Hemos demostrado que la aplicación de una línea de control de calidad en el programa de centros de atención especializada de un Área de Salud es posible, pero esto sólo puede lograrse mediante una estrecha cooperación entre el Laboratorio de Bioquímica Clínica y los clínicos, y en especial las enfermeras/os, que es el personal que directamente manipula los medidores. Esta colaboración se basa en la enseñanza, la capacitación y la estrecha supervisión de los puntos de atención por parte de la unidad POCT de nuestro laboratorio, cuya labor

formativa ha permitido tener a los profesionales de la salud interesados en el proyecto. La importancia de la formación y la motivación del personal de enfermería, así como la aplicación de un procedimiento de control de calidad fue también planteada por otros grupos (Nobels F *et al*, 2004). No menos importante para mantener el nivel de la calidad analítica es la regulación de la retroalimentación entre la clínica y el servicio de laboratorio, que resulta ser crucial para el mantenimiento del sistema total de calidad. El análisis del rendimiento del sistema después de la intervención han demostrado una clara mejoría en la calidad de los resultados en el punto de atención al paciente en los Centros de Atención Especializada del Área de Salud. Por último, y más importante aún, en el presente trabajo se ha demostrado que los objetivos de análisis recomendada por la Academia Nacional de Bioquímica Clínica (NACB), en el Laboratorio de Medicina de Directrices Prácticas revisado por la ADA, esto es, un error total <7,9% se puede lograr en cada glucómetro del Área de Salud de la Atención Especializada..

Dado que las dosis de insulina son ajustadas sobre la base de la concentración de glucosa obtenida con medidores de glucosa (Boyd JC *et al*, 2001), esta intervención en todos los glucómetros del área mejorará su rendimiento, asegurando la calidad de los mismos y por tanto aumentamos la atención a nuestros pacientes diabéticos en el hospital.

La responsabilidad de los resultados analíticos de la monitorización de la glucemia en los pacientes del área ha sido asumida por parte de nuestro Laboratorio de Bioquímica Clínica. Esto se ha conseguido mediante un control de calidad con seguimiento “on line” desde el laboratorio, así como por el esfuerzo de formación del personal, y la implicación del personal de enfermería. El nuevo sistema ha demostrado que los glucómetros utilizados en un Área Hospitalaria de 1.200 camas, atendiendo a una población de 550.000 habitantes y más de 350.000 determinaciones /año de

glucosas POCT, pueden ser controlados en tiempo real, consiguiendo los objetivos analíticos de la ADA /AACC /NACB, garantizando la calidad analítica de los resultados, siempre que este dirigido desde el laboratorio (Unidad POCT).

Las mismas exigencias aplicadas en los medidores de glucemia, debemos hacerlo extensivo a todas las técnicas de POCT; la medición de HbA1c con estos métodos es hoy una realidad en consultas de especialistas de Endocrino, en Unidades de Día, para el seguimiento de diabéticos, en consultas de pediatría, etc, y aunque los avances tecnológicos nos han permitido afirmar, como ya se ha presentado con anterioridad, que actualmente los POCT para la medición de HbA1c evaluados presentan suficiente precisión y fiabilidad para poder ser utilizados en la clínica, no hay que olvidar las limitaciones que presentan los analizadores (imprecisión, detección de interferentes,...). El laboratorio debe liderar la implantación, evaluación y seguimiento de estas técnicas, garantizando la calidad de los resultados obtenidos.

VI. Conclusiones

1. Se ha conseguido el objetivo general de la tesis, ya que hemos implantado un Sistema Analítico de glucemia capilar POCT, que garantiza la exactitud de los resultados, facilitando el seguimiento estricto de la glucemia capilar y la gestión de los glucómetros en el Área Sanitaria Virgen Macarena, con un Hospital de más de 1.000 camas, y más de 350.000 determinaciones /año de glucosa POCT.

2. Se han conseguido cada uno de los objetivos parciales planteados al inicio del trabajo:

2.1.- El análisis de la situación inicial en el Área demostró que la utilización de los glucómetros a la cabecera del paciente (POCT), sin control de calidad, suponía aceptar situaciones con desviaciones superiores al 20 %, fuera de las recomendaciones de las Asociaciones Científicas y con implicaciones clínicas importantes cuando se aplican los resultados para el diagnóstico y la dosificación de la insulina.

2.2. Todas las determinaciones de glucemia POCT de la Atención Especializada del Área Hospitalaria Virgen Macarena están controladas por el laboratorio. La asunción de la responsabilidad de los resultados analíticos por parte del Laboratorio de Bioquímica Clínica, basado en un control de calidad con seguimiento *on line*, ha permitido alcanzar un error total medio anual de 5,8 % en los controles de 47 mg % y de 4,5 % para los controles de 280 mg %, consiguiendo así los objetivos analíticos de la ADA/AACC/NACB.

2.3 El control de calidad de los glucómetros de Atención Primaria puede centralizarse desde el laboratorio central y conseguir los objetivos analíticos recomendados, con errores por debajo del 7.9%.

La posibilidad de tener un glucómetro de referencia, en las diferentes consultas de seguimiento de pacientes diabéticos de atención primaria, controlado on-line desde el laboratorio central, nos permite el control de los glucómetros portátiles, de los propios pacientes, lo que unido a la intervención educacional mejora el control estricto de los pacientes diabéticos.

3. Para conseguir los objetivos propuestos en esta tesis ha sido fundamental el trabajo de formación y la colaboración del personal de enfermería de toda el Área Hospitalaria, así como la comunicación continua con los diferentes equipos implicados (Dirección – Administración – Laboratorio – Clínicos – Enfermería – Informática – Mantenimiento). Esta conclusión es fundamental tenerla en cuenta a la hora de plantearse la implantación de un sistema de control de calidad del POCT en otras Áreas Hospitalarias.

VIII. Bibliografía

- AACE (American Association of Clinical Endocrinologist): Inpatient diabetes and metabolic control: Conference proceedings. *Endocr Pract* 2004; 10 (Suppl. 2): 1-108.
- Abdul-Ghani MA, Williams K, DeFronzo R, Stern M. Risk of progression to type 2 diabetes based on relationship between post load plasma glucose and fasting plasma glucose. *Diabetes Care* 2006; 29: 1613-18.
- Abaira C, Duckworth WC, Moritz T, VADT Group: Glycaemic separation and risk factor control in the Veterans Affairs Diabetes Trial: an interim report. *Diabetes Obes Metab*, 2009; 11 (2): 150-6.
- ACE / ADA. Task Force on Inpatient Diabetes: American College of Endocrinology and American Diabetes Association: consensus statement on inpatient diabetes and glycemic control: a call to action. *Diabetes Care* 2006; 29: 1955-1962.
- ADA. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Insulin Resistance. *Diabetes Care*. 1998; 21:310-314.
- ADA. American Diabetes Association, Consensus Statement: Self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1987;10:95-9.
- ADA. American Diabetes Association. Consensus Statement: self monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1990;13(Suppl 1):41-6.
- ADA. American Diabetes Association, Consensus Statement: Self monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1996;19:S62-6.
- ADA. American Diabetes Association. Implications of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 1993; 16:1517-20.
- ADA. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* Jan 2008; Volume 31, Supplement 1: S55-60.
- ADA. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* Jan 2010; Volume 33, Supplement 1: S62-69.
- ADA. American Diabetes Association. Self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1994;17:81-6.

- ADA. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* Jan 2008; Volume 31, Supplement 1: S12-54.
- ADA. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28, Supplement 1: S4-36.
- ADA. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care*, 2008; 1(Suppl. 1): S12–S54.
- Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gomez-Perez FJ, Mehta R, Franco A, Olaiz G, Rull JA. The metabolic syndrome: a concept hard to define. *Arch Med Res* 2005; 36 (3): 223–231.
- Akalin S, Berntorp K, Ceriello A, Das AK, Kilpatrick ES, Koblik T., Munichoodappa CS, Pan CY, Rosenthal W, Shestakova M, Wolnik B, Woo V, Yang W Y, Yilmaz MT, for The Global Task Force on Glycaemic Control. Consensus: Intensive glucose therapy and clinical implications of recent data: a consensus statement from the Global Task Force on Glycaemic Control. *Int J Clin Pract.* 2009 Oct; 63 (10):1421-1425.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabet Med* 2007; 24: 451–463.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469–480.
- Alberti KG., Zimmet, P., Shaw, J., Bloomgarden Z, Kaufman F, Silink M, Consensus Workshop Group: Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic: the International Diabetes Federation consensus workshop. *Diabetes Care*, 2004; 27 (7): 1798–1811.
- Alberti KGMM, Zimmet PZ, for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539–553.
- Alberti KGMM. Screening and diagnosis of prediabetes: where are we headed?. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2007; 9 (Suppl.1): 12-16.

- Allen BT, DeLong ER, Fuessner JR. Impact of glucose self-monitoring on non-insulin-treated patients with type II diabetes mellitus: randomized controlled trial comparing blood and urine testing. *Diabetes Care*, 1990; 13 (10): 1044-1050.
- Anderson RM, Funnell MM, Nowankwo R, et al: Evaluating a problem based empowerment program for African Americans with diabetes: results of a randomized controlled trial. *Ethnicity and Disease* , 2005; 15: 671–678.
- Anderson-Loftin W, Barnett S, Bunn P, et al: A. Soul food light: culturally competent diabetes education. *Diabetes Educ*, 2005; 31: 555–563.
- Anonymous. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med* 2000, 342(6):381-389.
- Aparicio, N., Puchulu, F., Gagliardino, J.J., Ruiz, M., Llorens, J., Ruiz, J., et al. Circadian variation on the blood glucose, plasma insulin and human growth hormone levels in response to an oral glucose tolerance load in normal subjects. *Diabetes* 1974; 23:132-7.

B

- Balion CM, Raina PS, Gerstein HC, Santaguida PL, Morrison KM, Booker L, Hunt DL. Reproducibility of impaired glucose tolerance (IGT) and impaired fasting glucose (IFG) classification: a systematic review. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45(9):1180-5.
- Barlow J, Wright C, Sheasby J, et al: Self-management approaches for people with chronic conditions: a review. *Patient Education and Counseling*, 2002; 48: 177–187.
- Bayo J, Sola C, García F, Latorre PM, Vázquez JA. Prevalencia de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina en Lejona (Vizcaya). *Med Clin* 1993; 101: 609-612.

- Bergenstal RM, Gavin JR III. The role of self-monitoring of blood glucose in the care of people with diabetes: report of global consensus conference. *Am J Med.* 2005; 118: S1-6.
- Bode BW, Braithwaite SS, Steed RD, Davidson PC. Intravenous insulin infusion therapy: indications, methods, and transition to subcutaneous insulin therapy. *Endocr Pract.* 2004; 10:71-80.
- Bodenheimer T, MacGregor K, Sharifi C: *Helping Patients Manage Their Chronic Conditions.* Oakland, CA, California Healthcare Foundation, 2005.
- Bodenheimer T. Planned visits to help patients self-manage chronic conditions. *Am Fam Physician,* 2005; 15; 72(8):1454, 1456.
- Botas P, Delgado E, Castaño G, Díaz de Greñu C, Prieto J, Díaz-Cadórñiga FJ. Comparison of the diagnostic criteria for diabetes mellitus, WHO-1985, ADA-1997 and WHO-1999 in the adult population of Asturias (Spain). *Diabetic Med* 2003; 20: 904–908.
- Boyd JC, Bruns DE. Quality specifications for glucose meters: assessment by simulation modeling of errors in insulin dose. *Clin Chem* 2001; 47:209 –14.
- Braithwaite SS, Clement S. Algorithms for intravenous insulin delivery. *Curr Diabetes Rev.* 2008; 4:258-68.
- Brown SA, Blozis SA, Kouzekanani K, Garcia AA, Winchell M, Hanis CL: Dosage effects of diabetes self-management education for Mexican Americans. *Diabetes Care,* 2005; 28: 527–532.
- Brown SA, Hanis CL: Culturally competent diabetes education for Mexican Americans: the Starr County Study. *Diabetes Educ ,* 1999; 25: 226–236.
- Brown SA: Interventions to promote diabetes self-management: state of the science. *Diabetes Educ,* 1999; 25 (6 Suppl.): 52–61.
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005; 54: 1615-25.
- Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008;358:125-39.

- Brunkhorst FM, Reinhart K. Intensive insulin therapy in the ICU: benefit versus harm? *Inten Care Med.* 2007; 33:1302.
- Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Investigation* 2005; 115: 485-489.
- Burnett D. Accreditation and point-of-care testing. *Ann Clin Biochem*, 2000; 37: 241-243.

C

- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke.* 2001;32:2426-32.
- Carreño MC, Sabán J, Fernández A, Bustamante A, Garcia I, Guillén A. Manejo del paciente diabético hospitalizado. *An Med Interna.* 2005;22:339-48.
- Carrera M, Godoy A. Diabetes Gestacional. *Jano* 2005; 68: 1207-1213.
- Carson AP, Reynolds K, Fonseca VA, Muntner P. Comparison of A1C and Fasting Glucose Criteria to Diagnose Diabetes among U.S. Adults. *Diabetes Care* 2009 Oct 6. [Epub ahead of print].
- Carter RE, Lackland DT, Cleary PA, et al. Intensive treatment of diabetes is associated with a reduced rate of peripheral arterial calcification in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2007; 30: 2646-8.
- Castell C, Tresserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras L. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test-based population study. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43: 33-40.
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention: Hospitalizations for Diabetes as Any-Listed Diagnosis. Atlanta, GA, CDC, 2003.
- Chalmers J, Cooper ME. UKPDS and the legacy effect. *N Engl J Med* 2008; 359: 1618–20.
- Chase HP, Jackson WE, Hoops SL et al. Glucose control and the renal and retinal complications on insulin-dependent diabetes. *JAMA* 1989; 261: 1155-60.

- Chen HS, Wu TE, Jap TS, Lin SH, Hsiao LC, Lin HD. Improvement of glycamia control in subjects with type 2 diabetes by self – monitoring of blood glucose: comparison of two management programs adjusting bedtime insulin dosage. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2006. 10; Issue 1: 34-40.
- Chiasson JL, Brindisi MC, Rabasa-Lhoret R. The prevention of type 2 diabetes: what is the evidence? *Minerva Endocrinol* 2005; 30: 179–191.
- Chiasson JL, Josse R, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359:2072-7.
- Chiasson JL, Josse R, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. *JAMA* 2003; 290: 486-94.
- Chodosh J, Morton SC, Mojica W, Maglione M, Suttorp MJ, Hilton L, Rhodes S, Shekelle P: Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults. *Ann Intern Med* , 2005; 143: 427–438.
- Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S et al. The effect of intensive glyceimic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes* 2006; 55: 3556-65.
- Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, Hirsh IB: Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27: 553-591.
- CLSI / NCCLS. Evaluation of precision performance of clinical chemistry devices, 2nd ed. CLSI/NCCLS document EP5-A2. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2004.
- CLSI / NCCLS. Point-of-care connectivity. CLSI / NCCLS document POCT1-A2. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2006.
- CLSI / NCCLS. Quality management for unit-use testing. CLSI / NCCLS document EP18-A. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2002.

- Cohen AJ, McGill PD, Rossetti RG et al. Glomerulopathy in spontaneously diabetic rat: impact of glycemic control. *Diabetes* 1987;36:944-51.
- Cook CB, Castro JC, Schmidt RE, Gauthier SM, Whitaker MD, Roust LR. Diabetes care in hospitalized noncritically ill patients: more evidence for clinical inertia and negative therapeutic momentum. *J Hosp Med.* 2007; 2: 203-211.
- Cook CB, Jameson KA, Hartsell ZC, Boyle ME, Leonhardi BJ, Farquhar-Snow M. Beliefs about hospital diabetes and perceived barriers to glucose management among inpatient midlevel practitioners. *The Diabetes Educator.* 2008; 34: 75-83.
- Costa B, Franch J, Martin F, Morato J, Donado A, Basora J, et al. Impact of the American Diabetes Association diagnosis criteria on high-risk Spanish population. IGT Research Group. *Impaired glucose tolerance Diabetes Res Clin Pract* 1999; 46: 75-81.

D

- D’Orazio P, Burnett RW, Fogh-Andersen N, et al. Approved IFCC Recommendation on Reporting Results for Blood Glucose (Abbreviated). *Clinical Chemistry* 2005. 51; 9; 1573-76.
- Davidson MB, Castellanos M, Kain D et al. The effect of self-monitoring of blood glucose concentrations on glycated hemoglobin levels in diabetic patients not taking insulin: a blinded, randomized trial. *Am J Med*, 2005; 118: 422-425.
- Davidson MB. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetic patients not receiving insulin: a waste of money. *Diabetes Care*, 2005; 28: 103-117.
- Davidson MB. The dilemma of self-monitoring of blood glucose. *Diabetologia*, 2007; 50: 497-99.
- Davis WA, Bruce DG, Davis TME. Does self – monitoring of blood glucose improve outcome in type 2 diabetes? The Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*, 2007. 50: 510-515.

- DCCT Research Group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. *Diabetes Care*. 1987; 10:1-19.
- DCCT Research Group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): update. *Diabetes Care*. 1990; 13: 427-33.
- DCCT Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): design and methodologic considerations for the feasibility phase. *Diabetes*. 1986; 35: 530-45.
- DCCT Research Group. The relationship of glycemic exposure HbA1c to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 1995; 44: 968-983.
- DCCT. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl J Med*. 1993; 329: 977-86.
- DCCT/EDIC Study. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S et al. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes* 2006;55:3556-65.
- De Courten M., Bennett P., Tuomilehto J., Zimmet P. Epidemiology of NIDDM in non-Europids. In: Alberti, KGMM Zimmet, P DeFronzo, RA Keen, HK eds. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. John Wiley & Sons Chichester, UK. 1997; 143–170.
- De Pablos-Velasco PL, Martínez-Martín FJ, Rodríguez-Pérez F, Anía BJ, Losada A, Betancor P. Prevalence and determinants of diabetes mellitus and glucose intolerance in a Canarian Caucasian population-comparison of the 1997 ADA and the 1985 WHO criteria. *The Guía Study*. *Diabet Med* 2001; 18: 235–241.
- Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RD. Review: group based education in self-management strategies improves outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005; (2):CD003417.

- DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. *Diabetologia* 1999; 42: 647–654
- DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161: 397–405.
- DECODE. Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe. Study Group. Tolerance and mortality: Comparison of WHO and ADA diagnostic criteria. *Lancet*, 1999; 354: 617-21.
- Devos P, Preiser JC, Mélot C. Impact of tight glucose control by intensive insulin therapy on ICU mortality and the rate of hypoglycaemia: final results of the Glucontrol study. *Intensive Care Med.* 2007; 33:S189.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med.* 1993; 329: 978–986.
- Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Intensive diabetes therapy and carotid intima–media thickness in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 2294 –2303.
- Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2643–2653.
- Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention and metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346: 393-403.
- Documento de consenso en diabetes tipo 2. Abordaje del control glucémico. *Av. Diabetología*, 2005; Vol. 21 Supl. 1: 20-33.
- Documento de consenso en diabetes tipo 2. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2. *Av. Diabetología*, 2005; Vol. 21 Supl. 1: 7-10.

- Donnan P, Leese G, Morris A. Hospitalizations for people with type 1 and type 2 diabetes compared with the nondiabetic population of Tayside, Scotland: a retrospective cohort study of resource use. *Diabetes Care*. 2000; 23:1774-9.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–39.
- Dunn EJ, Ariens RA, Grant PJ. The influence of type 2 diabetes on fibrin structure and function. *Diabetología*. 2005; 48:1198-206.

E

- Engerman R, Bloodworth JM Jr, Nelson S. Relationship of microvascular disease in diabetes to metabolic control. *Diabetes*. 1977; 26:760-69.
- Engerman RL, Kern TS. Progression of incipient diabetic retinopathy during good glycemic control. *Diabetes*. 1987; 36:808-12.
- Eriksson KF, Lindgärde F. No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmö Preventive Trial with diet and exercise. *Diabetologia*. 1998 Sep; 41(9):1010-6.
- Estudio DRECA: Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en Andalucía. Servicio Andaluz de Salud. Junta de Andalucía, Consejería de Salud, 1999.
- European Diabetes Policy Group: A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1999; 16: 716 –730.
- Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183–1197.
- Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; Vol. 26; number 11: 3160-3167.

F

- Farmer A, Wade A, Goyder E, et al.: Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with noninsulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* , 2007; 335:132.
- Festa A, Hanley AJG, Tracy RP et al. Inflammation in the prediabetic state is related to increased insulin resistance rather than to decreased insulin secretion. *Circulation* 2003; 108: 1822-30.
- FIS de Evaluación Tecnológica nº. 02/10017. Evaluación de un sistema de control de calidad “on line” para los glucómetros del Hospital Universitario Virgen Macarena. Investigador Principal: Raimundo Goberna.
- Franch Nadal J, Álvarez Torices JC, Álvarez Guisasola F, Diego Domínguez F, Hernández Mejía R, Cueto Espinar A. Epidemiología de la diabetes mellitus en la provincia de León. *Med Clin* 1992; 98: 607-611.
- Francoiosi M, Pelligrine F, De Berardis GE, Cavaliere D, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A; QuED Study Group. The impact of blood glucose self-monitoring on metabolic control and quality of life in type 2 diabetic patients: an urgent need for better educational strategies. *Diabetes Care*, 2001; 24 (11): 1870-1877.
- Funnell MM, Anderson RM: Patient empowerment: a look back, a look ahead. *Diabetes Educ* , 2003; 29: 454–464.
- Funnell MM, Brown TL, Childs BP, Haas LB, Hosey GM, Jensen B Maryniuk M, Peyrot M, Piette JD, Reader D, Siminerio LM, Weinger K, Weiss MA. National standards for diabetes self-management education. *Diabetes Care* 2008; 31:S97-S104.
- Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 125:1007-21.
- Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in

diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg.* 1999; 67:352-60.

G

- Gabbay KH, Hasty K, Breslow JL et al. Glycosilated haemoglobins and long term blood glucose control in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44:859-64.
- G.W.H. Guideline Women's Health. Screening and diagnosis of diabetes in Pregnancy. The College of Physicians and Surgeons of Manitoba. Jan, 2000.
- Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR, Brotons C, Elosua R, Fernández-Cruz A, Muñiz J, Reviriego B, Rigo F. Prevalencia, distribución y variabilidad geográfica de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Análisis agrupado de datos individuales de estudios epidemiológicos poblacionales: estudio ERICE. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61: 1030-40.
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383–93.
- Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED, Jr. Clark NG, Clement S, Cobin RH, Furnary AP, Hirsch IB, Levy P, Roberts R, van den BG, Zamudio V: American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract* 2004; 10 (Suppl. 2); 4-9.
- Gary TL, Genkinger JM, Guallar E, Peyrot M, Brancati FL: Meta-analysis of randomized educational and behavioral interventions in type 2 diabetes. *Diabetes Educ*, 2003; 29:488–501.
- GedapS . Grupo de Estudio de la Diabetes en la Atención Primaria de Salud Guía para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en atención primaria, 2004.

- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, N Engl J Med. 2008 Jun 12; 358(24):2545-59.
- Gómez Huelgas R. Beneficios del control glucémico en la diabetes tipo 2. Certezas e incertidumbres derivadas de los últimos estudios. Av Diabetol. 2009; 25: 222-228.
- Gonen B, Rubenstein AH, Rockman M et al. Haemoglobin A1c: an indicator of the metabolic control of diabetics. Lancet 1977;11: 734-7.
- Grundy SM. A constellation of complications: the metabolic syndrome. Clin Cornerstone 2005; 7: 36-45.
- Grupo Diabetes SAMFyC. Educación para la Salud. <http://www.cica.es/~samfyc/es-dia.htm> (1 de 8)05/12/2008 12:21:03.
- Guerci B, Drouin P, Grange V et al. Self-monitoring of blood glucose significantly improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: the Auto-Surveillance Intervention Active (ASIA) study. Diabetes Metab, 2003; 29: 587-594.
- Guía para la implantación de pruebas de laboratorio en el lugar de asistencia al paciente. SEQC, Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. 2006.

H

- Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med. 1998 Jul 23;339(4):229-34.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med, 2008; 358: 580-591.

- Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1565–76.

I

- IEC. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327-1334.
- International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 2nd ed International Diabetes Federation Brussels, Belgium. 2003.
- International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1-8.
- Inzucchi SE. Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med*. 2006; 355:1903-11.
- Irons BK, Mazzolini TA, Greene RS. Delaying the onset of type 2 diabetes mellitus in patients with prediabetes. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 362–371.

J

- Jabbour S. Type 2 diabetes and HbA1c goal: time for individualized therapy. *Int J Clin Pract*. 2009 Oct; 63 (10):1408-9.
- Jáñez M, González A. Vigilancia de la diabetes en el embarazo. *Actualidad Obstétrica Ginecológica*, 2002; Vol. XIV, N° 1: 32-35.
- Jarrett RJ, Keen H. Hyperglycaemia and diabetes mellitus. *Lancet*. 1976;2:1039-57.
- Johnson JA, Majumdar SR, Bowker SL, Toth EL, Edwards A. Self – Monitoring in type 2 diabetes: a randomized trial of reimbursement policy. *Diabetc Medicine*, 2006. 23; 11: 1247-1251.

- Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T et al. Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle-aged subjects. *Diabetes Care* 2008; 31: 714–9.

K

- Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JE et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. *Am J Med*, 2001; 111: 1-9.
- Kawasaki E, Takino H, Yano M et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with IDDM and autoimmune thyroid disease. *Diabetes* 1994; 43: 80-6.
- Kazmierczak S. Improving healthcare through advances in point-of-care technologies. *Clin Chem Lab Med*, 2008; 46 (1): 1-2.
- Kempf K, Neukirchen W, Martin S, Kolb H Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: a new look at published trials. *Diabetologia*, 2008; 51(4):686-8.
- Khandurina J, Guttman A. Bioanalysis in microfluidic devices. *J Chromatogr A*, 2002; 943: 159-183.
- Kimberly MM, Vesper HW, Caudill SP, et al. Variability among five over-the-counter blood glucose monitors. *Clin Chim Acta* 2006; 364:292–7.
- Kitabchi AE, Freire AX, Umpierrez GE. Evidence for strict inpatient blood glucose control: time to revise glycemic goals in hospitalized patients. *Metabolism*. 2008; 57:116-20.
- Klein R, Klein BE, Moss SE et al. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA* 1988; 260:2864-71.
- Klein R, Klein BE, Moss SE et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:520-6.
- Knecht LA, Gauthier SM, Castro JC, Schmidt RE, Whitaker MD, Zimmerman RS. Diabetes care in the hospital: is there clinical inertia? *J Hosp Med*. 2006; 1:151-60.

- Ko GTC, Chan JCN, Woo J et al. The reproducibility and usefulness of the oral glucose tolerance test in screening for diabetes and other cardiovascular risk factors. *Ann Clin Biochem* 1998; 35:62-7.
- Kong APS, Yang X, Gary TC, et al. Effects of treatment targets on subsequent cardiovascular events in chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:953-9.
- Kosaka K, Mizuno Y, Kuzuya T. Reproducibility of the oral glucose tolerance test and the rice-meal test in mild diabetics. *Diabetes*. 1966; 15:901-4.
- Kosaka K, Noda M, Kuzuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005 Feb;67(2):152-62.
- Kost GJ, ed. Principles and practice of point-of-care testing. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: pp 654.
- Krans HMJ, Porta M, Keen H. Cuidado e investigación de la diabetes en Europa. Programa de acción de la Declaración de St. Vincent. Documento Resolutivo. Organización Mundial de la Salud, Oficina Regional para Europa, Copenhague. Federación Internacional de Diabetes, Región Europea. Educación Diabetológica Profesional, 1992; Vol. II; nº 2: 8-41.
- Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc*. 2004; 79:992-1000.

L

- Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Rutledge BN. The hemoglobin glycation index is not an independent predictor of the risk of microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 2007 Jul; 56(7):1913-21.
- Larsen JR, Brekke M, Bergengen L et al. Mean HbA1c over 18 years predicts carotid intima media thickness in women with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 776-9.

- Lawson ML, Gerstein HC, Tsui E et al. Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(S1):35-9.
- Levetan CS, Passaro M, Jablonski K, Kass M, Ratner RE. Unrecognized diabetes among hospitalized patients. *Diabetes Care*. 1998;21:246-9.
- Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, Li H, Li H, Jiang Y, An Y, Shuai Y, Zhang B, Zhang J, Thompson TJ, Gerzoff RB, Roglic G, Hu Y, Bennett PH. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*. 2008 May 24; 371(9626):1783-9.
- Liebl A, Mata M, Eschwege E. CODE-2. Advisory Board. Evaluation of risk factors for development of complications in type II diabetes in Europe. *Diabetologia*. 2002; 45: S23-8.
- Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, Hämäläinen H, Härkönen P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Paturi M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006; 368: 1673–1679.
- Lindström J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, Uusitupa M, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003; 26: 3230–3236.
- Lisenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, Berglund G, Altshuler D, Nilsson P and Leif Groop. Clinical Risk Factors, DNA Variants, and the Development of type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2008; 359: 2220-32.

M

- Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:57-65.
- Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ.* 1997;314:1512-5.
- Mappes RP, Byrddy PC, Stephans EJ. Hospital Point-of-Care: Collection and Integration of Test Results. *Lab Med* 2002; 1 (33): 33-42.
- Martin CL. Quality Control Issues in Point of Care Testing. *Clin Biochem Rev,* 2008; 29 (Supp 1): S79-S82.
- Martin S, Schneider B, Heinemann L at al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. *Diabetologia,* 2006; 49: 271-78.
- Martínez Candela J, Gallardo Martín A, Franch Nadal J, Romero Ortiz J, Cánovas Domínguez G, Gómez Marco B. Análisis de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la población adulta de Yecla (Murcia). *Aten Primaria* 2004; 34: 345-352.
- Masiá R, Sala J, Rohlfs I, Piulats R, Manresa JM, Marrugat J. Prevalencia de diabetes mellitus en la provincia de Girona, España: El estudio REGICOR. *Aten Primaria* 2004; 57: 261-264.
- Mata M, Antonanzas F, Tafalla M, Sanz P. El coste de la diabetes en España. El estudio CODE-2. *Gac Sanit.* 2002;16:511-20.
- McCarter RJ, Hempe JM, Gomez R, Chalew SA. Biological variation in HbA1c predicts risk of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2004 Jun; 27(6):1259-64.
- Meigs JB, Shrader P, Sullivan LM, McAteer JB, Fox CS, Dupuis J, Manning AK, Florez JC, Wilson PWF, D'Agostino RB, Cupples LA. Genotype Score

- in Addition to Common Risk Factors for Prediction of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 2208-19.
- Meinart CL, Knatterud GL, Prout Te et al. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications with adult-onset diabetes II. Mortality results. *Diabetes* 1970; 19(S1):789-830.
 - Mensing CR, Norris SL: Group education in diabetes: effectiveness and implementation. *Diabetes Spectrum*, 2003; 16: 96–103.
 - Mensink M, Blaak EE, Corpeleijn E, Saris WH, de Bruin TW, Feskens EJ. Lifestyle intervention according to general recommendations improves glucose tolerance. *Obes Res* 2003; 11: 1588–1596.
 - Moghissi E. Hospital management of diabetes: beyond the sliding scale. *Cleve Clin J Med*. 2004; 71: 801-8.
 - Moghissi ES, Hirsch IB. Hospital management of diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34:99-116.
 - Mooy JM, Grootenhuis PA, de Vries H et al. Intra-individual variation of glucose, specific insulin and proinsulin concentrations measured by two oral glucose tolerance tests in a general Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1996; 39: 228-305.
 - Muniz J, Hervada J, Juane R, López-Rodríguez I, Castro-Beiras A. Prevalence of diabetes mellitus in the population aged 40-69 years in Galicia, northwest Spain. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995; 30: 137-142.

N

- Nakagami T, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Tajima N, Hu G, Borch-Johnsen K. Screen-detected diabetes, hypertension and hypercholesterolemia as predictors of cardiovascular mortality in five populations of Asian origin: the DECODA study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 555–561.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the

American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32: 193-203.

- Nathan DM, Lachin J, Cleary P, Orchard T, Brillon DJ, Backlund JY, O'Leary DH, Genuth S; Diabetes Control and Complications Trial; Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2003; 348: 2294-303.
- Nathan DM: Initial management of glycemia in tipe 2 diabetes mellitus. *N Eng J Med*. 2002; 347: 1342-1349.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643–53
- National Academy of Clinical Biochemistry. Evidence-Based practice for point-of-care testing. *Laboratory Medicine Practice Guidelines*.. AACCC Press. 2006.
- National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*. 1979; 28:1039–57.
- National Institute for Clinical Excellence: Clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus: management of blood glucose [article online], 2002. Available from <http://www.nice.org.uk./Guidancet/CG66>.
- NCCLS. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Point of Care blood-glucose testing in acute and chronic care facilities; approved guideline. 2nd ed. NCCLS document C30-A2. Wayne. PA. NCCLS 2002
- Nichols JH. NACB Laboratory medicine practice guidelines: Evidence-based practice for point-of-care testing. Washington, DC: AACCC Press, 2006; 1-187.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Eng J Med*. 2007 Jun 14; 356(24):2457-71.

- Nobels F, Beckers F, Bailleul E, De Schrijver P, Sierens L, Van Crombrugge P. Feasibility of a quality assurance programme of bedside blood glucose testing in a hospital setting: 7 years' experience. *Diabet Med* 2004; 21: 1288–91.
- Norris SL, Engelgau MM, Naranyan KMV: Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care*, 2001; 24:561–587.
- Norris SL, Lau J, Smith SJ, Schmid CH, Engelgau MM: Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis on the effect on glycemic control. *Diabetes Care*, 2002; 25:1159–1171.
- Norris SL: Self-management education in type 2 diabetes. *Practical Diabetology*, 2003; 22: 713.

O

- O'Sullivan CJ, Hynes N, Mahendran B et al. Haemoglobin A1c (HbA1c) in non-diabetic and diabetic vascular patients: is HbA1c an independent risk factor and predictor of adverse outcome? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32: 188-97.
- Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with NIDDM (Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus): a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*, 1995; 28: 103–117.
- Olefsky JM, Reaven GM. Insulin and glucose responses to identical oral glucose tolerance tests performed forty-eight hours apart. *Diabetes*. 1974; 23: 449-53.
- Oliva J, Lobo F, Molina B, Monereo S. Direct health care costs of diabetic patients in Spain. *Diabetes Care*. 2004; 27:2616-21.

- Ollerton RL, Playle R, Ahmed K et al. Day-to-day variability of fasting plasma glucose in newly diagnosed type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 1999; 22: 394-8.
- Omran, A. The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. *Milbank Q.* 1971; 49: 509–538.

P

- P. Peláez, C. Abreu. Glucemia posprandial. Cuándo medir y cómo evaluar la información. *Av Diabetol.* 2008; 24(5): 425-30.
- Palmer AJ, Dinneen S, Gavin III JR, Gray A, Herman WH, Karter AJ. Cost – Utility analysis in a UK setting of self – monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes. *Current Medical Research and Opinion*, 2006. 22; 5: 861-872.
- Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1997 Apr; 20(4): 537-44.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–72.
- Pérez Pérez A, Conthe Gutiérrez P, Aguilar Diosdado M, Bertomeu Martínez V, Gldos Anuncibay P, García de Casasola G, Gomis de Bárbara R, Palma Gamiz JL, Puig Domingo M, Sánchez Rodríguez A. Documento de Consenso: Tratamiento de la hiperglucemia en el hospital. *Endocrinol Nutr.* 2009; 56 (6): 303-316.
- Petersen JL, McGuire DK. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose – a review of diagnosis, clinical implications and management. *Diab Vasc Dis Res* 2005; 2: 9–15.

- Pettitt DJ, Knowler WC, Lisse JR, Bennett PH. Development of retinopathy and proteinuria in relation to plasma glucose concentrations in Pima Indians. *Lancet*. 1980; 2:1050-2.
- Pihoker C, Gilliam LK, Hampe CS, Lernmark A. Autoantibodies in diabetes. *Diabetes* 2005; 54: S52-S61.
- Pocock SJ, Elbourne DR. Randomized trials or observational tribulations?. *N Engl J Med*, 2000; 342: 1907-1909.
- Polonsky WH, Earles J, Smith S, Pease DJ, Macmillan M, Christensen R, Taylor T, Dickert J, Jackson RA: Integrating medical management with diabetes self-management training: a randomized control trial of the Diabetes Outpatient Intensive Treatment Program. *Diabetes Care*, 2003; 26 (11):3048–3053.
- Price CP, Kricka LJ. Improving healthcare accessibility through point-of-care technologies. National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering/National Heart, Lung, and Blood Institute/National Science Foundation Workshop Faculty. *Clin Chem* 2007; 53:1665–75.
- Price CP, St John A, Hicks JM. Point-of-care testing, 2nd ed. Washington, DC; AACC Press, 2004: pp488.
- Price CP, St John A. Point-of-care testing for managers and policymakers. Washington, DC; AACC Press, 2006; 1-122.
- Price CP. Point of care testing. *BMJ*, 2001; 322: 1285-88.

Q

- Queale WS, Seidler AJ, Brancati FL. Glycemic control and sliding scale insulin use in medical inpatients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 1997; 157:545-52.

R

- Reichard P, Nilsson B-Y, Rosenqvist U: The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329: 304–309.
- Reid PP, Compton WD, Grossman JH, Fanjiang G. Building a better delivery system. National Academy of Engineering and Institute of Medicine. Washington, DC: National Academies Press, 2005: pp 262.
- Renders CM, Valk GD, Griffin SJ, Wagner EH, Eijk van JThM, Assendelft WJJ: Interventions to improve the management of diabetes in primary care, outpatient, and community settings: a systematic review. *Diabetes Care*, 2001; 24: 1821–1833.
- Rickheim PL, Weaver TK, Flader JL, Kendall DM: Assessment of group versus individual education: a randomized study. *Diabetes Care*, 2002; 25: 269–274.
- Rodríguez Paños B, Sanchís C, García Gosálvez F, Divison JA, Artigao LM, López Abril J, Naharro F, Puras A. Prevalencia de diabetes mellitus y su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular en la provincia de Albacete. Grupo de Enfermedad Vascul ar de Albacete (GEVA). *Aten Primaria* 2000; 25: 166-71.
- Rodríguez-Oliva MS, Sánchez-Mora C, Carrascosa-Salmoral MP, Fernández-Gallardo MF, Sánchez-Margalet V, Goberna R. Resultados de la implantación de un sistema de control de calidad para los glucómetros del Área Hospitalaria Virgen Macarena, con conexión on-line al Laboratorio de Bioquímica Clínica, durante el período 2003–2007. *Rev Lab Clin.* 2008; 1(2): 48-53.
- Rohlfing C, Wiedmeyer HM, Little R et al. Biological variation of glycohaemoglobin. *Clin Chem* 2002;48:1116-8.
- Roter DL, Hall JA, Merisca R, Nordstrom B, Cretin D, Svarstad B: Effectiveness of interventions to improve patient compliance: a meta-analysis. *Medical Care* , 1998; 36: 1138–1161.

S

- Sabanayagam C, Liew G, Tai ES, Shankar A, Lim SC, Subramaniam T, Wong TY. Relationship between glycated hemoglobin and microvascular complications: is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1279–89.
- Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002;48:436–72.
- Sacks DB. The Diagnosis of Diabetes Is Changing: How Implementation of Hemoglobin A1c Will Impact Clinical Laboratories. *Clinical Chemistry* 2009; 55: 9: 1612-1614.
- Sánchez-Margalet V, Rodríguez-Oliva MS, Sánchez-Pozo C, Fernández-Gallardo MF, Goberna R. Educational intervention together with an on-line quality control program achieve recommended analytical goals for bedside blood glucose monitoring in a 1200 bed university hospital. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43 (8): 876-879.
- Sánchez-Margalet V, Rodríguez-Oliva M, Fernández-Gallardo F, Goberna R. Bed-side glucose monitoring in a Health Area comprising 2 hospitals and 3 specialized health centers achieve recommended analytical goals after educative intervention and implantation of an on-line quality control system. *Clinical Chemistry* 2006; 52: A190.
- Sander D, Schultze-Horn C, Bickel H, et al. Combined effects of haemoglobin A1c and Creactive protein on the progression of subclinical carotid atherosclerosis. *Stroke* 2006; 37: 351-7.
- Santaguida PL, Balion C, Hunt D, Morrison K, Gerstein H, Raina P, Booker L, Yazdi H. Diagnosis, prognosis, and treatment of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2005 Aug;(128):1-11.

- Sarkisian CA, Brown AF, Norris CK, Wintz RL, Mangione CM: A systematic review of diabetes self-care interventions for older, African American or Latino adults. *Diabetes Educ* , 2003; 28: 467–479.
- Sarol JN Jr, Nicodemus NA Jr, Tan KM et al. Self-monitoring of blood glucose as part of a multi-component therapy among non-insulin requiring type 2 diabetes patients: a meta-analysis (1966-2004). *Curr Med Res Opin*, 2005; 21: 173-184.
- Savoca R, Jaworek B, Huber AR. New plasma referenced POCT glucose monitoring systems-are they suitable for glucose monitoring and diagnosis of diabetes?. *Clinica Chimica Acta* 2006, CCA-10267,1-3.
- Sayegh HA, Jarrett RJ. Oral glucose-tolerance tests and the diagnosis of diabetes: results of a prospective study based on the Whitehall survey. *Lancet*. 1979; 2:431-33.
- Schnipper JL, Barsky EE, Shaykevich S, Fitzmaurice G, Pendergrass ML. Inpatient management of diabetes and hyperglycemia among general medicine patients at a large teaching hospital. *J Hosp Med*. 2006; 1:145-50.
- Schwedes U, Siebolds M, Mertes G; for the SMBG Study Group. Meal-related structured self-monitoring of blood glucose: effect on diabetes control in non-insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2002; 25: 1928-1932.
- Scott MG, Bruns DE, Boyd JC, Saks DB. Tight Glucose Control in the intensive Care Unit: Are glucose meters up to the Task? *Clinical Chemistry*, 2009; 55: 18-20.
- Selvaraj N, Bobby Z, Sathiyapriya V. Effect of lipid peroxides and antioxidants on glycation of hemoglobin: An in vitro study on human erythrocytes. *Clinical Chemical Acta*. 2006; 366: 190-5.
- Selvin E, Coresh J, Golden SH et al. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1910-6.

- Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G et al. Meta-analysis: glycosylated haemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141:421-31.
- Selvin E, Wattanakit K, Steffes MW et al. HbA1c and peripheral arterial disease in diabetes: the atherosclerosis risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2006; 29:877-82.
- Sleiman I, Morandi A, Sabatini T, Ranhoff A, Ricci A, Rozzini R. Hyperglycemia as a predictor of in-hospital mortality in elderly patients without diabetes mellitus admitted to a sub-intensive care unit. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56:1106-10.
- Simpson, R. W., Tuomilehto, J., Lindstrom, J., Shaw, J. E., Zimmet, P. Prevention of type 2 diabetes. In: DeFronzo, RA Ferranini, E Keen, H Zimmet, P eds. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 3rd ed. John Wiley Chichester, UK.1899–1913.
- Skinner TC, Craddock S, Arundel F, Graham W: Lifestyle and behavior: four theories and a philosophy: self-management education for individuals newly diagnosed with type 2 diabetes. *Diabetes Spectrum*, 2003; 16: 75–80.
- Skyler JS. Diabetic Complications. The importance of glucose control. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996;25: 243-54.
- Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, Adriaanse MC, Kostense PJ, Ruwaard D, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ. Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice: the Hoorn screening study. *Diabetes Care* 2003 Sep; 26(9): 2604-8.
- Spijkerman AM, Henry RM, Dekker JM, Nijpels G, Kostense PJ, Kors JA, Ruwaard D, Stehouwer CD, Bouter LM, and Heine RJ. Prevalence of macrovascular disease amongst type 2 diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice: the Hoorn Screening Study. *Jintern Med.* 2004 Nov; 256(5): 429-36.

- Standards of medical care in diabetes. VIII. Diabetes care in specific settings. *Diabetes Care*. 2009;32:S41-S48.
- Stratton IM, Adler AL, Neil HA et al: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
- Stratton IM, Cull CA, Adler AI et al. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia* 2006;49:1761-9.

T

- Tamayo-Marco B, Faure-Nogueras E, Roche-Asensio MJ, Rubio- Calvo E, Sánchez-Oriz E, Salvador-Oliván JA. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Aragon, Spain. *Diabetes Care* 1997; 20: 534-536.
- The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* ,2008; 358: 2545–2559.
- The ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* , 2008; 358: 2560–2572.
- The DCCT/EDIC Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med*. 2000;342:381-89.
- Treggiari MM, Karir V, Yanez ND, Weiss NS, Daniel S, Deem SA. Intensive insulin therapy and mortality in critically ill patients. *Crit Care*. 2008;12:R29.
- Trujillo JM, Barsky EE, Greenwood BC, Wahlstrom SA, Shaykevich S, Pendergrass ML. Improving glycemic control in medical inpatients: a pilot study. *J Hosp Med*. 2008;3:55-63.
- Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group.

Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes of lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Eng J Med* 2001;344:1343-50.

U

- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998; 352: 854–865.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* . 1998; 352: 837–853.
- UKPDS Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998; 352: 854-65.
- UKPDS Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352: 837-53.
- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:978-82.
- Umpierrez G, Maynard G. Glycemic chaos (not glycemic control) still the rule for inpatient care: how do we stop the insanity? *J Hosp Med*. 2006; 1:141-4.
- Umpierrez GE, Palacio A, Smiley D. Sliding scale insulin use: myth or insanity? *Am J Med*. 2007; 120:563-7.
- Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). *Diabetes Care*. 2007; 30:2181-6.

- University Group Diabetes Program. A study of the effect of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. Evaluation of metformin therapy. *Diabetes* 1975; 24(S1):65-184.
- Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002; 19: 708–723.

V

- Valdés S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española. *Med Clin (Barc)* 2007; 129(9):352-5.
- Valleron AJ, Eschwege E, Papoz L et al. Agreement and discrepancy in the evaluation of normal and diabetic oral glucosa tolerante test. *Diabetes* 1975;24:585-93.
- Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006; 354:449-61.
- Van den Berghe G, Woulters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359–67.
- Vidal-Rios P, Rodríguez M, Figuerola D. Monitorización Continua de Glucosa: Utilidad Clínica. Grupo de Trabajo Nuevas Tecnologías de la Sociedad Española de Diabetes. *Nuevas Tecnologías en el tratamiento de la Diabetes*, 2007: 64-93.
- Vila LL, Subirats E, Vila T, Margalef N, Cardona M, Vallesacar R. Prevalencia de diabetes en la Cerdanya (comarca del Pirineo Oriental). *Endocrinología* 1994; 41: 305-309.
- Vistisen D, Colagiuri S, Borch-Johnsen K, the DETECT-2 Collaboration. Bimodal distribution of glucose is not universally useful for diagnosing diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:397–403.

- Vlassara H, Brownlee M, Manogue KR et al. Cachectin/TNF and IL-1 induced by glucose-modified proteins: role in normal tissue remodeling. *Science* 1988; 240:1546-8.

W

- Welschen LMC, Bloemendal E, Nijpels G et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care*, 2005; 28: 1510-1517.
- Wexler DJ, Meigs JB, Cagliero E, Nathan DM, Grant RW. Prevalence of hyper- and hypoglycemia among inpatients with diabetes: a national survey of 44 US hospitals. *Diabetes Care*. 2007; 30:367-9.
- WHO (World Health Organization). Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: World Health Organization, 1999.
- WHO. Chronic Diseases: A Vital Investment. WHO Geneva, Switzerland. 2005.
- WHO. The World Health Report 1999: Making a Difference. WHO Geneva, Switzerland. 1999.
- WHO. World Health Organization. Diabetes Programme Facts and Figures. Geneva: World Health Organization, 2007.
- Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300:933-44.
- Wilkerson HLC, Butler FK, Francis JO'S. The effect of prior carbohydrate intake on the oral glucose tolerance test. *Diabetes*. 1960; 9:386-91.
- World Bank. World Development Report 1993: Investing in Health: World Development Indicators. University Press Oxford, UK. 1993.

Z

- Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V, Starr A. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg.* 1997; 63:356-61.
- Zimmet P. and Alberti KG. Introduction: Globalization and the Non-communicable Disease Epidemic. World Health Organization Report. *Obesity*, 2006; Vol. 14 No.1: 1-3.
- Zimmet P. Diabetes epidemiology as a trigger to diabetes research. *Diabetologia*, 1999; 42: 499–518.
- Zimmet, P. Globalization, coca-colonization and the chronic disease epidemic: can the Doomsday scenario be averted? *J Intern Med.* 2000; 247: 301–310.
- Zimmet, P., Alberti, K. G., Shaw, J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*, 2001; 414: 782–787.
- Zimmet, P., Shaw, J., Alberti, K. G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabet Med*, 2003; 20: 693–702.

N O T A S

N O T A S

N O T A S

N O T A S

N O T A S

N O T A S

N O T A S

N O T A S

N O T A S

N O T A S

N O T A S

N O T A S

N O T A S

N O T A S

N O T A S

