

Monitorización ambulatoria rápida de los niveles de hemoglobina glicosilada en sangre capilar en pacientes con diabetes mellitus

Rapid point-of-care monitoring of
glycated haemoglobin in capillary blood
in patients with diabetes mellitus

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Monitorización ambulatoria rápida de los niveles de hemoglobina glicosilada en sangre capilar en pacientes con diabetes mellitus

Rapid point-of-care monitoring of
glycated haemoglobin in capillary blood
in patients with diabetes mellitus

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Monitorización ambulatoria rápida de los niveles de hemoglobina glicosilada en sangre capilar en pacientes con diabetes mellitus / Ramón de la Fuente Cid, Leonor Varela-Lema, Marisa López-García.

— Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t); Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015.

1 archivo pdf; — (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 680-14-063-6

Depósito legal: C 2114-2015

1. Diabetes Mellitus; 2. Hemoglobina glicada; 3. Monitoreo ambulatorio; 4. Técnicas y procedimientos diagnósticos. I. Santiago de Compostela. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t). II. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Dirección: Marisa López García.

Autoría: Ramón de la Fuente Cid, Leonor Varela-Lema, Marisa López-García.

Documentalista: Teresa Mejuto Martí.

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Consellería de Sanidade de la Xunta de Galicia, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe:

de la Fuente Cid, R, Leonor Varela-Lema, López-García M. Monitorización ambulatoria rápida de los niveles de hemoglobina glicosilada en sangre capilar en pacientes con diabetes Mellitus. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia; 2015. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias.

Este informe ha sido sometido a **revisión externa** por el **Dr. Miguel Ángel Martínez Olmos**, facultativo del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. La Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia agradece su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

Declaración de interés: los autores de este documento declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en su realización.

Los revisores externos del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales, que son responsabilidad exclusiva de los autores.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Fecha de edición: Febrero 2015

Edita: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t. Consellería de Sanidade.

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

NIPO: 680-14-063-6

Depósito legal: C 2114-2015

Contacto: avalia-t@sergas.es

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S. A.

Monitorización ambulatoria rápida de los niveles de hemoglobina glicosilada en sangre capilar en pacientes con diabetes mellitus

Rapid point-of-care monitoring of
glycated haemoglobin in capillary blood
in patients with diabetes mellitus

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Índice

Lista de abreviaturas	9
Lista de tablas	11
Lista de figuras	11
Resumen	13
Summary	15
1 Introducción	17
1.1 Diabetes mellitus: concepto, diagnóstico y tratamiento	17
1.2 Epidemiología	19
1.3 Control metabólico: hemoglobina glicosilada.	20
1.4 Descripción de la tecnología	22
2 Objetivos y justificación	25
3 Métodos	27
3.1 Búsqueda bibliográfica	27
3.2 Criterios de selección de los estudios	27
3.3 Extracción de datos	28
3.4 Evaluación de la calidad	28
4 Resultados	29
4.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica	29
4.2 Resultados de los estudios publicados	30
4.2.1 Características de los estudios	30
4.2.2 Resultados de eficacia	31
4.2.3 Resultados de exactitud diagnóstica	34
4.2.4 Resultados de satisfacción del paciente	36
4.2.5 Calidad de la evidencia	36

4.3	Impacto económico	37
4.4	Implicaciones organizativas.	38
4.5	Implicaciones éticas	38
4.6	Implicaciones legales	38
5	Discusión	39
6	Conclusiones	43
7	Bibliografía	45
	Glosario	51
	Anexos	53
	Anexo A. Estrategia de búsqueda.	53
	Anexo B. Tablas de evidencia	58
	Anexo C. Nivel de evidencia científica y grado de recomendación SIGN	60
	Anexo D. Artículos excluidos.	61

Lista de abreviaturas

ACCORD: *The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes study group*

ADA: *American Diabetes Association*

ADVANCE: *Action in Diabetes and Vascular disease Control Evaluation*

CV: Coeficiente de variación

DARE: *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*

DM: Diabetes mellitus

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

ERL: *European Reference Laboratory for Glycohemoglobin*

EUA: Estados Unidos de América

GPA: Glucemia plasmática en ayunas

GPC: Guías de práctica clínica

GPP: Glucemia postprandial

Hb: Hemoglobina

HbA1C: Hemoglobina glicosilada

HPLC: Laboratorio central mediante cromatografía

HTA: *Health Technology Assessment*

IDF: Federación internacional de diabetes

IFCC: *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*

NGSP: *National Glycohemoglobin Standardization Program*

NHS EED: Economic Evaluation Database del National Health Service

POCT: Point-of-care testing

RS: Revisión sistemática

SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

SOG: Sobrecarga oral de glucosa

UKPDS: *UK Prospective Diabetes Study*

VADT: *Veterans Affairs Diabetes Trial*

Lista de tablas

Tabla 1: Clasificación de la DM	13
Tabla 2: Objetivos control (ADA, 2011)	15
Tabla 3: Objetivos HbA1C.	17
Tabla 4: Componentes de las preguntas PICO	19
Tabla 5: Criterios de selección de los estudios	22
Tabla 6: Resultados de eficacia estudio Al-Ansary.	26
Tabla 7: Resultados de seguridad: análisis de precisión.	27
Tabla 8: Resultados de exactitud diagnóstica	28

Lista de figuras

Figura 1: Resultados de la búsqueda bibliográfica	23
---	----

Resumen

Introducción: la *diabetes mellitus* es una alteración metabólica caracterizada por hiperglucemia. En España se estima una prevalencia para la población adulta del 13%, alcanzando el 16,7% entre los 65 y 74 años y el 19,3% en mayores de 75 años. La incidencia de la DM2 en nuestro país es de 80-150 nuevos casos por 100.000 habitantes/año. En países desarrollados, ocupa el 4º- 8º lugar entre las causas de fallecimiento lo que en Europa representa una tasa de mortalidad de 7,9-32,2/100 000 habitantes. La determinación de los niveles de HbA1C se utiliza como nuevo criterio diagnóstico y parámetro de elección en el seguimiento del control metabólico, objetivo fundamental del tratamiento. Diversos estudios han demostrado que el descenso de los valores de HbA1C se acompaña de una disminución del riesgo de complicaciones crónicas. Las técnicas de referencia tradicionales realizan su determinación en el laboratorio a partir de plasma, previa punción venosa. En los últimos años han aparecido nuevos métodos, que permiten medir la HbA1C de forma más rápida a partir de sangre capilar mediante instrumentos portátiles, lo que puede aportar algunas ventajas.

Objetivos: el objetivo principal de este informe es evaluar la exactitud diagnóstica y efectividad del procedimiento de determinación de hemoglobina glicosilada en sangre capilar. Como objetivos específicos: a) conocer si la determinación de Hb A1c realizada en sangre capilar de manera ambulatoria, mejora los resultados del control metabólico cuando lo comparamos con las pruebas de laboratorio convencional y si es seguro para los pacientes con diabetes. b) conocer si existe una buena correlación entre los valores de HbA1C determinados en sangre capilar de forma ambulatoria y en el laboratorio central.

Métodos: se realizó una búsqueda sistemática de la literatura médica en las principales bases de datos biomédicas automatizadas: PubMed, Embase, ISI Web of Knowledge, Centre for Reviews and Recommendations, Cochrane, etc. Para recuperar datos no publicados, se completó con una búsqueda en bases de estudios en marcha. Los estudios fueron seleccionados por dos evaluadores independientes en base a una serie de criterios de selección preestablecidos. Los datos fueron extraídos utilizando un formulario y sintetizados de forma cualitativa en tablas de evidencia. La calidad se evaluó a través de la escala SIGN.

Resultados: del resultado de la búsqueda bibliográfica se seleccionaron cuatro artículos que cumplieran los criterios de inclusión que se habían pre fijado. Dos de ellos analizan la exactitud diagnóstica y los otros dos efectividad.

La efectividad se valoró analizando los cambios en el control glucémico, referidos como los valores medios de HbA1C (SD). En el metaanálisis de los ECA de la RS, las diferencias medias eran de -0,09% (-0,21-0,02, IC 95%) favorable al brazo que se obtenía la muestra mediante sangre capilar. Cuando se analizó el porcentaje de pacientes que alcanzaba una HbA1C <7% en ambos grupos, no se objetivaron diferencias importantes. La tercera variable de eficacia analizada, intensificación del tratamiento una vez conocido el resultado de la HbA1C, presenta resultados discrepantes en los tres ECA que lo analizan. En otro estudio de menor evidencia (serie de casos) se encuentra una reducción de 0,4% (p=0,05) en la HbA1C a las 2 semanas de seguimiento cuando se conoce su valor de manera inmediata mediante la toma de muestra en sangre capilar. En los estudios que analizan la exactitud diagnóstica, se objetiva un coeficiente de variación 2-3% para los dispositivos de muestra capilar y 1% para el método tradicional utilizado en el laboratorio central. La diferencia media en términos absolutos, entre ambos sistemas era 0,2%

El otro trabajo que analiza la exactitud diagnóstica encuentra una alta correlación ($r = 0,97, p < 0,0001$) entre muestras que se mantiene en los diferentes centros y en las distintas visitas ($r=0,94-0,98, p < 0,0001$). Las variaciones de la media de HbA1C entre la visita inicial y final fueron de $0,3 \pm 1,1\%$ (rango: -2,7-4,1%) para muestra capilar y $0,4 \pm 1,2\%$ (rango: -3,9-4,5%) para muestras de laboratorio central.

Conclusiones: en la actualidad la evidencia científica disponible no permite demostrar que la determinación de HbA1C en sangre capilar resulta más eficaz que el modelo tradicional para el correcto manejo del control metabólico en pacientes con DM. La determinación de HbA1C en sangre capilar en los Servicios de Urgencias: permite realizar diagnósticos de DM no conocidos e informa del grado de control en los 2-3 meses previos, además produce una mejoría clínicamente significativa de la HbA1C en un período de dos semanas, al permitir intensificar el tratamiento y motivar al apaciente en la adherencia al tratamiento y técnicas de autocuidado. La precisión y exactitud de los dispositivos que determinan HbA1C de forma ambulatoria, Afinion y DCA, son similares y las diferencias pueden considerarse clínicamente insignificantes cuando se comparan con el método de referencia. Sería necesario la puesta en marcha de nuevos ECA, que valoren el impacto de conocer los resultados de HbA1C de manera inmediata, cuando se aplican cambios de tratamiento de forma activa, se discuten las decisiones con el paciente y estas están documentadas e implementadas; que estratifiquen a los pacientes en función de los valores basales de HbA1C y que establezcan de manera clara la definición de proceso asistencial habitual e intensivo al conocer el valor de HbA1C de forma ambulatoria.

Summary

Introduction: diabetes mellitus type 2 (DM2) is a metabolic disorder characterised by hyperglycaemia. In Spain, the estimated prevalence among the adult population is 13%, rising to 16.7% in the 65- to 74-year age group and 19.3% in the over-75 age group. DM2 incidence in Spain is 80-150 new cases per 100,000 population/year. In developed countries the disease ranks 4th to 8th among the leading causes of death, which in European terms represents a mortality rate of 79-32.2/100,000 population. Determination of HbA1C levels is used as a new diagnostic criterion and parameter of choice in the follow-up of metabolic control, the fundamental therapeutic goal. Diverse studies have shown that a decrease in HbA1C values is accompanied by a reduction in the risk of chronic complications. While the traditional reference techniques rely on venipuncture, followed by laboratory determination in plasma, recent years have seen the emergence of new methods that enable capillary blood HbA1C to be measured more rapidly by using portable instruments, an approach which may afford some advantages.

Objectives: the main objective of this study was to assess the diagnostic accuracy and effectiveness of the procedure for determining glycated haemoglobin in capillary blood. The specific objectives were to ascertain: a) whether ambulatory determination of HbA1c in capillary blood enhances the results of metabolic control as compared to conventional laboratory testing, and if this is safe for patients with diabetes; and, b) whether there is a good correlation between ambulatory determination of capillary blood HbA1C values and determination as performed at a central laboratory.

Methods: a systematic search was made of the medical literature covering the main computerised biomedical databases, i.e., PubMed, Embase, ISI Web of Knowledge, Centre for Reviews and Recommendations, Cochrane, etc. To retrieve unpublished data, the process was completed by a search of the databases of ongoing studies. Two independent reviewers selected the papers in accordance with a series of pre-established selection criteria. The data were then extracted using a purpose-designed form and qualitatively summarised in evidence tables. Study quality was assessed using the SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) scale.

Results: from the results yielded by the bibliographic search, four papers were selected which met the pre-established inclusion criteria: two analysed diagnostic accuracy and the other two analysed effectiveness for improving HbA1C control.

Effectiveness was assessed by analysing changes in glycaemic control, reported as mean HbA1C values (SD). The meta-analysis of the randomised controlled trials (RCTs) included in the systematic review showed that the mean differences were -0.09% (-0.21-0.02, 95% CI), favourable to the arm from which the capillary blood sample was obtained. When the percentage of patients who attained an HbA1C of <7% in both groups was analysed, no important differences were in evidence. The third variable of efficacy examined, i.e., intensification of treatment once the HbA1C result became known, yielded divergent results in the three RCTs that analysed it. Another study based on less evidence (cases series) observed a reduction of 0.4% ($p=0.05$) in HbA1C at 2 weeks of follow-up, in cases where its value became immediately known by means of taking a capillary blood sample.

The studies which analysed diagnostic accuracy reported a coefficient of variation of 2%-3% for capillary-blood-sample devices versus 1% for the method traditionally used at the central laboratory. The mean difference in absolute terms between the two systems was 0.2%.

The other study that analysed accuracy found a high correlation ($r = 0.97$, $p<0.0001$) between samples, which was maintained at the different centres and at the different visits ($r=0.94-0.98$, $p<0.0001$). The variations in mean HbA1C between the initial and final visits were 0.3+/-1.1% (range: -2.7-4.1%) for the capillary sample, and 0.4+/-1.2% (range: -3.9-4.5%) for the central laboratory samples.

Conclusions: currently, available scientific evidence to show that determination of HbA1C in capillary blood is more effective than the traditional model for correct management of metabolic control in patients with DM. Determination of capillary blood HbA1C at emergency facilities, not only enables unknown DM to be diagnosed and the degree of control in the previous 2-3 months to be monitored, but also brings about a clinically significant improvement in HbA1C over a two-week period, by making it possible to intensify the treatment and motivate the patient in terms of adherence to treatment and self-care techniques. The precision and accuracy of the point-of care testing analysers used to determine HbA1C on an ambulatory basis —Afinion and DCA— are similar, and the differences can be regarded as clinically insignificant when compared to the reference method. There is a need for new RCTs to be undertaken, targeted at: assessing the impact of learning the HbA1C results immediately, when treatment changes are actively applied, the decisions are discussed with the patient, and these are then documented and implemented; stratifying patients according to HbA1C baseline values; and clearly establishing the definition of standard and intensive health-care processes in cases where HbA1C values are ascertained on an ambulatory basis.

1 Introducción

1.1 Diabetes mellitus: concepto, diagnóstico y tratamiento

Concepto

El término *diabetes mellitus* (DM) define alteraciones metabólicas de múltiples etiologías caracterizadas por hiperglucemia crónica y trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas, resultado de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la misma o en ambas (1). Puede presentarse con sus síntomas típicos como sed, poliuria, polifagia y pérdida de peso aunque habitualmente no se aprecian. Por este motivo, la hiperglucemia puede provocar cambios funcionales y patológicos durante largo tiempo antes del diagnóstico.

La DM se puede clasificar en diferentes tipos (tabla 1) lo que puede tener implicaciones importantes, en el tratamiento y detección en familiares. Las formas más frecuentes y mejor conocidas son la tipo 1, tipo 2 (supone el 90% de los casos), monogénicas y gestacional.

Tabla 1: Clasificación de la DM

Diabetes mellitus tipo 1	D. Endocrinopatías	9. Fenitoína
Diabetes mellitus tipo 2	1. Acromegalia	10. g-interferón
Diabetes gestacional	2. Síndrome de Cushing	F. Infecciones
Diabetes monogénica	3. Glucagonoma	1. Rubéola congénita
Otros tipos de diabetes	4. Feocromocitoma	2. Citomegalovirus
A. Defectos genéticos en la secreción de insulina	5. Hipertiroidismo	G. Otros síndromes genéticos que pueden asociarse con diabetes
1. Insulin-resistencia tipo A	6. Somatostatina	1. Síndrome de Down
2. Leprechaunismo	7. Aldosteronoma	2. Síndrome de Klinefelter
3. Síndrome de Rabson-Mendenhall	E. Fármacos	3. Síndrome de Turner
4. Diabetes Lipoatrófica	1. N-3 pyridylmethyl-N ⁴ nitrophenyl urea (Raticida. Vacor)	4. Síndrome de Wolfram
B. Enfermedades del páncreas exocrino	2. Pentamidine	5. Ataxia de Friedreich
1. Pancreatitis	3. Ácido nicotínico	6. Corea de Huntington
2. Trauma/pancreatectomía	4. Glucocorticoides	7. Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
3. Neoplasia	5. Hormonas tiroideas	8. Distrofia miotónica
4. Fibrosis quística	6. Diazóxido	9. Porfiria
5. Hemocromatosis	7. Agonistas beta adrenérgicos	10. Síndrome de Prader-Willi
	8. Tiacidas	

Diagnóstico

El diagnóstico de la diabetes mellitus se basa en los niveles de glucemia plasmática basal y/o a las dos horas de una sobrecarga oral de glucosa (SOG) con 75 g. En 2009 un Comité de Expertos recomendó incluir la determinación de los niveles de Hemoglobina Glicosilada (HbA1C), estableciendo un valor igual o superior a 6,5% como nuevo criterio diagnóstico de diabetes mellitus. Los criterios actuales son:

1. Glucemia al azar ≥ 200 mg/dl en presencia de síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia o pérdida de peso inexplicada).
2. Glucemia en ayunas (al menos durante 8 horas) ≥ 126 mg/dl.
3. Glucemia ≥ 200 mg/dl a las 2 horas tras la sobrecarga oral con 75 g de glucosa (SOG).
4. HbA1C $\geq 6,5\%$.

En las tres últimas opciones es necesario confirmar el diagnóstico con una nueva determinación de glucemia en ayunas, sobrecarga oral de glucosa o hemoglobina glicosilada. Para realizar la confirmación es preferible repetir el mismo test que se utilizó en la primera ocasión. La glucemia se determinará en plasma venoso por métodos enzimáticos y la HbA1C siguiendo un método trazable al de la *International Federation of Clinical Chemistry* (2).

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son:

1. Eliminar los síntomas que origina la hiperglucemia.
2. Reducir las posibles complicaciones de la microangiopatía o macroangiopatía a largo plazo.
3. Permitir un estilo de vida lo más normal posible.

Para ello, el médico debe identificar una meta de control glucémico para cada paciente, ofertarle los recursos en educación, utilizar fármacos para lograr dicho nivel y vigilar y tratar las complicaciones relacionadas con la enfermedad. Suele ser precisa la intervención de un equipo multidisciplinar.

Aunque el control de la glucemia es fundamental, también debe prestar atención a detectar y tratar las complicaciones específicas de la enfermedad y modificar los factores de riesgo de las enfermedades asociadas.

Las armas que deben utilizar los profesionales sanitarios incluyen: dieta adecuada, actividad física, farmacoterapia con siete grupos de antidiabéticos con diferentes mecanismos de acción (estimulan la secreción de insulina, disminuyen la resistencia a la insulina o reducen o enlentecen la absorción de la glucosa) e insulina (3).

Tabla 2: Objetivos control (ADA, 2011)

	Objetivo de control
HbA1 C (%)	<7
Glucemia basal y preprandial*	70-130
Glucemia posprandial*	<180
Colesterol total (mg/dl)	<185
LDL (mg/dl)	<100
HDL (mg/dl)	>40 H; >50 M
Triglicéridos (mg/dl)	<150
Presión arterial (mmHg)	<140/80
Peso (IMC = kg/m)	IMC <25
Cintura (cm)	<94 H ; <80 M
Consumo de tabaco	No

(*) Glucemia capilar. La postprandial se determinará entre 60-120 minutos tras la ingesta.

1.2 Epidemiología

La prevalencia a nivel mundial de la diabetes mellitus ha aumentado de forma muy importante en los últimos 25 años, pasando de 30 millones de casos en 1985, a 285 millones en el año 2010. Si se mantiene esta tendencia, la *International Diabetes Federation* estima que en el año 2030 serán 438 millones las personas afectadas (4).

Tanto la prevalencia de diabetes tipos 1 como 2 está aumentado a nivel mundial, pero es la segunda la que lo hace de manera más importante por su relación con la obesidad y la disminución de actividad física en países industrializados y por el envejecimiento de la población (4).

Aunque existe variabilidad entre las diferentes etnias, de forma general en Estados Unidos de América (EUA) la prevalencia en el año 2010, en

personas menores de 20 años era del 0,2% pero se dispara hasta el 11,3% al superar dicha edad (4).

En España se estima una prevalencia para la población adulta del 13% y aumenta con la edad, alcanzando el 16,7% entre los 65 y 74 años y el 19,3% en mayores de 75 años (5).

Los datos disponibles de incidencia de la DM2 en la población española oscilan entre 80-150 nuevos casos por cada 100.000 habitantes/año y 10-12 para la DM1 (6, 7).

La mortalidad en los adultos con diabetes es más alta que en los no diabéticos, aunque existe una subestimación del problema. El 75% de los pacientes con diabetes mueren por enfermedad cardiovascular, principalmente por enfermedad coronaria. Una estimación reciente sugirió que ocupaba el quinto lugar como causa de muerte a nivel mundial y en 2010 fue responsable de casi 4 millones de fallecimientos (6,8% de las muertes a nivel mundial fueron atribuidas a diabetes). En EUA la mortalidad es 2-3 veces superior en pacientes a los que se diagnostica de DM después de los 40 años. En países desarrollados, supone el 4-8 lugar entre las causas de defunción lo que en Europa representa una tasa de mortalidad de 7,9-32,2/100.000 habitantes. En España es la 3ª causa en mujeres y la 7ª en hombres con una tasa de 23,2/100.000 habitantes (8, 9).

1.3 Control metabólico: hemoglobina glicosilada

El control glucémico en el paciente con DM2 se centra principalmente en la determinación de 3 parámetros: la HbA1C, la glucemia plasmática en ayunas (GPA) y la glucemia posprandial (GPP). Actualmente, la HbA1C se considera el método de referencia en el control glucémico del paciente diabético (10).

Estudios de intervención han demostrado la relación directa entre la mejora del control glucémico y la disminución del riesgo de complicaciones, inicialmente microangiopáticas (11) y con posterioridad una reducción del riesgo cardiovascular (12). De esta manera se ha conseguido demostrar el beneficio del control glucémico en la prevención del riesgo vascular a partir de la HbA1C como parámetro de control glucémico.

En el organismo humano se producen espontáneamente fenómenos de glicosilación no enzimática, esto es, la combinación de diferentes estructuras (proteínas, lípidos, ADN) con los azúcares. Consiste básicamente en la reacción de grupos aminos primarios de aminoácidos, péptidos y proteínas

con el grupo carbonilo de los azúcares reductores. La glucosa es el azúcar reductor más abundante en el organismo. En los adultos, la hemoglobina es de tres tipos: A1 (97% del total), A2 y F.

Por tanto la HbA1C es una fracción de la Hemoglobina (Hb) que se forma lentamente y sin intervención enzimática a partir de la Hb y la glucosa. Es la medida del grado de Hg A1 unida a la glucosa, expresada en porcentaje del total de la concentración de Hg. Proporciona el valor de las concentraciones de glucosa en sangre en los 2-3 meses previos, proporcionando una estimación del control glucémico (13). Pero el grado de glucosilación no sólo depende de las concentraciones de glucosa, también influyen factores genéticos. Así un mismo valor de HbA1C puede corresponder a distintos valores de glucemia media, al existir sujetos con diferente capacidad de glucosilación (glicadores altos y bajos). Se considera la HbA1C es un buen marcador subrogado del riesgo de complicaciones, ya que refleja la media de la glucosa plasmática y la facilidad del sujeto para glucosilar proteínas (14).

En individuos sanos los valores normales de HbA1C se sitúan entre el 4 y el 6%, aunque existen variaciones en función del tipo de test utilizado por lo que se intenta estandarizar su medida (15).

Diversos estudios han demostrado que el descenso de los valores de HbA1C se acompaña de una disminución del riesgo de complicaciones crónicas. Así cada reducción de un 1% se traduce en una disminución del 21% del riesgo de presentar complicaciones, un 14% de reducción del riesgo de infarto de miocardio y un 37% del riesgo de complicaciones microvasculares (16). Existe controversia sobre el beneficio del tratamiento intensivo de la glucemia en la reducción de complicaciones macrovasculares. En el *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) a los 10 años de seguimiento demuestra una reducción estadísticamente significativa del riesgo cardiovascular en la rama de tratamiento intensivo (12), aunque estudios posteriores (ACCORD, ADVANCE, VADT) no han logrado demostrar que un objetivo de HbA1C < 7% se asocie a una reducción del riesgo cardiovascular. En el análisis por subgrupos existe un beneficio macrovascular en el grupo de tratamiento intensivo en los pacientes con menor duración de la diabetes mellitus, HbA1C menor al inicio del estudio y ausencia de enfermedad cardiovascular establecida (17-19).

Con la evidencia disponible en la actualidad, las Guías de Práctica Clínica (GPC) recomiendan, en general, alcanzar de valores de HbA1C < 7% con objetivos menos estrictos para pacientes de edad avanzada, riesgo elevado de hipoglucemia grave, diabetes de larga evolución con importante comorbilidad o esperanza de vida limitada (10, 20, 21).

Tabla 3: Objetivos HbA1C

Objetivos			
	HbA _{1c} (%)	Glucemia preprandial (mg/dl)	Glucemia posprandial (mg/dl)
ADA/EASD	>7,0	70-130	<180
IDF	<6,5	<110	<145
ADA 2012			

1.4 Descripción de la tecnología

Se trata de medidores portátiles de HbA1C. Este tipo de tecnologías se denominan POCT (*Point-of-care testing* o pruebas a la cabecera del paciente o pruebas en el punto de cuidados). Existen varios métodos para la determinación de HbA1C en los laboratorios de análisis clínicos. La utilización de manera correcta de la HbA1C precisa su estandarización mediante métodos para que los valores obtenidos en los distintos laboratorios puedan ser comparables.

Hasta hace poco no había ningún método de referencia internacional acordado. Es en el año 2001 cuando, la “*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*” (IFCC) propone un programa de estandarización aprobado como método de referencia para la determinación de hemoglobina glicosilada en sangre humana y que certifican anualmente la “*National Glycohemoglobin Standardization Program*” (NGSP) de Estados Unidos o la “*European Reference Laboratory for Glycohemoglobin*” (ERL) a nivel europeo (22).

Las técnicas tradicionales determinan la hemoglobina glicosilada en el laboratorio a partir de plasma, previa punción venosa, mediante la técnica de referencia HPLC (*High performance liquid chromatography*).

En los últimos años han aparecido nuevos métodos en el mercado, que permiten medir la HbA1C de forma más rápida a partir de sangre capilar mediante instrumentos portátiles (23). Esto aporta como principales ventajas que no tiene que realizarse en laboratorio y que el personal sanitario que las haga no requiere una formación tan específica, pudiendo ser utilizado por el equipo de enfermería de forma ambulatoria (evitando en muchas ocasiones el traslado del paciente) y con resultado inmediato (24).

Algunos de estos métodos emergentes ya se encuentran comercializados en España, según datos de la literatura científica. De ellos destacamos:

- A1 cNow+
- Afinion HbA1C
- Clover A1 c
- DCA Vantage (inicialmente DCA 2000)
- In2it
- NycoCard HbA1C
- Quo-Test

Estos métodos, utilizan dos técnicas diferentes (25, 26):

- Cromatografía de afinidad con boronato. Utiliza un detector espectrométrico basándose en la mayor afinidad de la HbA1C por el boronato, con respecto de la hemoglobina no glicosilada. La mayoría de los medidores POCT utilizan esta técnica.
- Inmunoensayo, basado en la exposición de la sangre (diluida) a anticuerpos anti-HbA1C marcados con látex azul. Solo hay un medidor POCT (A1cNow+) utiliza este método de análisis.

No se recomienda utilizar esta técnica en personas con anemia, embarazo y hemoglobinopatías, ya que existen dudas acerca de la exactitud de los resultados (27).

2 Objetivos y justificación

En el contexto de que las nuevas técnicas, tecnologías o procedimientos deben ser sometidas a evaluación, con carácter preceptivo y previo a su introducción en el Sistema Nacional de Salud, por la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud. El actual informe tiene como objetivo evaluar la exactitud diagnóstica y efectividad del procedimiento de determinación de hemoglobina glicosilada en sangre capilar.

A través de la revisión sistemática se pretende como objetivo principal responder a las siguientes preguntas:

- 1 ¿La determinación de HbA1C realizada en sangre capilar de manera ambulatoria, mejora los resultados comparando con las pruebas de laboratorio convencional y si es seguro para los pacientes con diabetes?
- 2 ¿Existe una buena correlación entre los valores de HbA1C determinados en sangre capilar de forma ambulatoria y en el laboratorio central?

En la tabla 4 se presentan las preguntas clínicas estructuradas.

Tabla 4: Componentes de las preguntas PICO

	Pregunta 1	Pregunta 2
Pacientes	Pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2	Pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2
Intervención	Determinación de hemoglobina glicosilada A1c en sangre capilar de manera ambulatoria mediante el sistema POCT	Determinación de hemoglobina glicosilada A1c en sangre capilar de manera ambulatoria mediante el sistema POCT
Comparación	Determinación de hemoglobina glicosilada mediante técnicas habituales en el laboratorio central	Determinación de hemoglobina glicosilada mediante técnicas habituales en el laboratorio central
Resultados	Reducción en porcentaje de HbA1C, total de pacientes que alcanza valores < 7%, intensificación tratamiento, mejora de calidad de vida.	Correlación entre las mediciones (desviación estándar, coeficiente de variación)

3 Métodos

3.1 Búsqueda bibliográfica

Para intentar dar una respuesta a los objetivos de esta revisión sistemática de la literatura científica, se ha llevado a cabo una búsqueda de la literatura científica hasta la fecha actual, en las siguientes bases de datos bibliográficas:

Bases de datos especializadas en Revisiones Sistemáticas, tales como HTA (*Health Technology Assessment*) DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*), NHS EED (*Economic Evaluation Database del National Health Service*) o la Biblioteca Cochrane Plus.

Bases de datos generales: Como Medline, Embase e IME (Índice Médico Español).

Con la finalidad de identificar los proyectos de investigación en marcha se revisó la base de datos NRR (*National Research Register*).

La estrategia de búsqueda incluía, entre otros, los términos “*Hemoglobin*,” “*Glycosylated*” y “*Diabetes Mellitus*” (en el Anexo A figuran las estrategias de búsqueda utilizadas en cada una de las bases de datos).

Todo este proceso se completó mediante una revisión manual de la bibliografía referida en los estudios incluidos y una búsqueda general en Internet (organizaciones, sociedades científicas...) con el fin de buscar otra información relevante.

3.2 Criterios de selección de los estudios

Tras la lectura de los resúmenes de los artículos correspondientes a la búsqueda, se procedió a la selección de aquellos estudios que consideramos relevantes. Los estudios fueron seleccionados y evaluados atendiendo al diseño metodológico y calidad del estudio. En primer lugar se identificaron y evaluaron las revisiones/sistemáticas y metaanálisis. Al localizar una revisión sistemática/metaanálisis de calidad publicada en el 2011, se consideraron sólo estudios originales publicados a posteriori. La selección se realizó por dos investigadores independientes atendiendo a unos criterios de inclusión/exclusión previamente establecidos. Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión y consenso.

A efectos de la puesta al día, se consideraron todos los estudios originales publicados en revistas científicas con revisión por pares editadas en español, francés, inglés y portugués. No se establecieron criterios de exclusión en cuanto al diseño o tamaño muestral, salvo las series de un solo caso. Los criterios específicos de inclusión/exclusión se describen en la tabla 5.

Tabla 5: Criterios de selección de los estudios

Aspecto considerado	Criterios de inclusión/exclusión
Idioma	Se incluyeron estudios en castellano, francés, inglés y portugués.
Tipo de publicación	Se consideraron para análisis estudios originales publicados en revistas científicas con revisión externa por pares.
Diseño del estudio	Se incluyeron revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, estudios transversales y series de casos. Se excluyeron revisiones narrativas.
Características de los pacientes	Pacientes diagnosticados de DM tipo1 y 2
Tipo de intervención	Se incluyeron estudios que evalúan valores de HbA1C, sensibilidad y especificidad de POCT respecto a laboratorio central.
Tamaño muestral	Se excluyeron estudios de un caso.
Tiempo seguimiento	No se establecieron límites
Resultados	Se consideraron estudios que proporcionan datos sobre cambios en los valores de HbA1C, ajuste de tratamiento y lograr objetivos. También estudios que determinaran sensibilidad y especificidad de POCT respecto a laboratorio central.

3.3 Extracción de datos

Los datos de los trabajos publicados fueron extraídos con ayuda de un formulario diseñado para cubrir los aspectos relevantes relacionados con las características generales de los estudios, los pacientes y la técnica. Los resultados fueron sintetizados de forma cualitativa en tablas de evidencia según los criterios de resultado clave preestablecidos.

3.4 Evaluación de la calidad

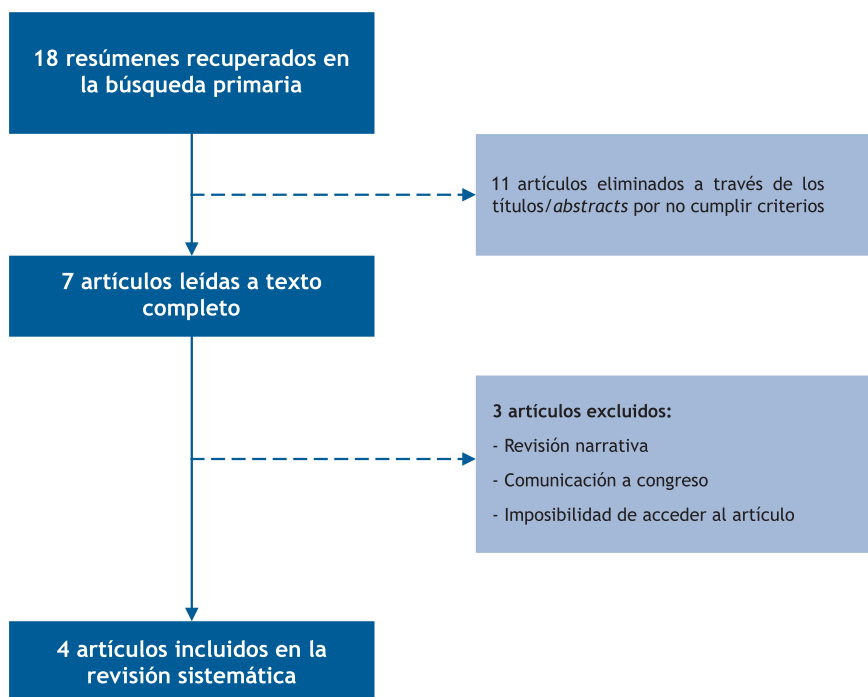
La calidad de los estudios se establece mediante la escala de la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* (28). Anexo C.

4 Resultados

4.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda primaria en las bases de datos de la literatura biomédica permitió identificar un total de 18 referencias bibliográficas publicadas a partir del 2011. Después de la revisión de los títulos y/o resúmenes, fueron considerados para evaluación y lectura a texto completo 7 estudios originales publicados en revistas científicas. De estos, 3 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión/exclusión y uno de ellos por imposibilidad para acceder a su contenido. En la figura 3 se representa el proceso de selección de los artículos y los motivos de exclusión.

Figura 1. Resultados de la búsqueda bibliográfica



4.2 Resultados de los estudios publicados

Se incluyeron 4 estudios que abordan la efectividad y exactitud diagnóstica de la determinación de hemoglobina glicosilada en sangre capilar. En la tabla del anexo C se detallan las características y los principales resultados de los diferentes estudios. A continuación presentamos un breve resumen de cada uno de los estudios.

4.2.1 Características de los estudios

Se incluyó una revisión sistemática (RS) y tres estudios primarios (1 serie de casos prospectiva, 1 estudio transversal y 1 estudio transversal con seguimiento prospectivo).

Al-Ansary et al (29) publicó en el año 2011 una RS en la que se incluían siete ensayos clínicos aleatorizados (33-38) sobre los que realizó un metaanálisis. En ella se compara si la determinación de HbA1A obtenida en sangre capilar mejoraba los resultados clínicos en pacientes diabéticos respecto a la obtenida en el laboratorio central. Como variables de resultados primario para medir la eficacia utilizó los cambios en el valor de la HbA1C cuando se conocía en el momento o de manera diferida, la proporción de pacientes que alcanzaba un valor de referencia ($HbA1C < 7\%$) y los cambios en la intensificación de tratamiento. En tres de los ensayos los participantes eran adultos con DM tipo 2, en dos se incluía población adulta con DM tipo 1 y 2, en uno eran adolescentes con DM tipo 1 y en otro solo hacía referencia a pacientes diabéticos de forma genérica sin especificar. El tamaño muestral de los ECA fue muy variable, de 201 a 3953 participantes. La proporción de sujetos que no completó el estudio fue de 1,1 –34,4%. El periodo de seguimiento fue en la mayoría de los estudios entre 6 y 18 meses con excepción del ensayo de Grieve et al (36) que solo se hizo durante 1 mes.

Magee et al (30) publica en el año 2011 una serie de casos prospectiva en la que incluyó a 86 participantes que acudían a un servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel en Columbia (EUA) y que presentaban una glucemia mayor o igual a 200 mg/dl pero que no requerían ingreso. El objetivo del trabajo era analizar si el conocimiento del valor de HbA1C en sangre capilar en el servicio de urgencias era eficaz en el posterior control metabólico de la DM. El seguimiento se realizó con visitas a las 24/72 h, 2 y 4 semanas. El 62% de los pacientes presentaba una edad entre 40 y 65 años, el 51,8% eran varones y el 92% de raza afroamericana. El 81% completaron la visita 2, el 67% la visita 3 y el 60% la tercera. El dispositivo utilizado para medir

los valores de HbA1C en sangre capilar fue A1C-NOW+® (*Bayer Healthcare Diabetes Care, Sunnyvale, CA*).

El estudio de Wood et al (32) publicado en el año 2012 y realizado en siete hospitales de EUA con 100 participantes por cada centro, alcanzando finalmente un n.º de 688 participantes. El objetivo fue comparar la precisión y exactitud de dos sistemas de medición de HbA1C en sangre capilar, Afinion (*Axis-Shield*) con un método de afinidad de boronato y DCA (*Siemens Medical Solutions Diagnostics*) mediante inmunoensayo, con el resultado obtenido en el laboratorio central mediante cromatografía (HPLC). La población estaba constituida por pacientes en edad pediátrica con una edad media (SD) de 13,5 (5,0) años, el 49% eran mujeres, y el 70% de raza blanca con el diagnóstico clínico de DM.

Alleyn et al (31) en su estudio publicado en diciembre de 2011 analiza los resultados de HbA1C obtenidos en sangre capilar y en laboratorio central. También se estudian los cambios de HbA1C en el tiempo. La población de estudio pertenecía a cuatro centros geográficamente diferentes. Se incluyeron 121 participantes y 450 muestras durante un seguimiento de 10 meses. La edad media fue 12,2 (1,6) años, 50% varones, con el diagnóstico de DM tipo1 de más de 1 año de evolución (media 5,5 +/-3,2), dosis diarias de insulina superiores a 0,5 UI/kg de peso y día y valores de HbA1C inferiores al 13%. El método utilizado en el laboratorio central se basaba en cromatografía líquida de alto rendimiento y las muestras de sangre capilar mediante inmunoensayo utilizando el DCA 2000 + Analyzer (*Siemens Healthcare Diagnóstico, Deerfield, IL, EUA.*).

4.2.2 Resultados de eficacia

En la RS de Al-Ansary (29), tres de los ECAS informan sobre cambios en el control glucémico, referidos como los valores medios de HbA1C (SD) cuando se conocen de manera inmediata mediante muestra capilar o de forma diferida por el laboratorio central. En el ECA de Bubner et al (34) los valores de HbA1C son de -0,18 (1,31) y -0,12 (1,45) respectivamente, en el ECA de Cagliero et al (35) -0,40 (0,65) y -0,19 (1,16) y en el de Agus et al (33) +0.16 (0,81) y +0.27 (1,05). Cuando se realizó un metaanálisis, las diferencias medias eran de -0,09% (-0,21 -0,02, IC 95%).

Otra variable de resultado utilizada para medir eficacia fue el porcentaje de pacientes que alcanzaban una HbA1C <7% al final del ensayo. Cinco de los siete estudios incluidos ofrecieron resultados al respecto. Bubner et al (34) objetivan que un 63,9% de sujetos alcanzan una HbA1C < 7% cuando

se conoce su valor mediante sangre capilar y un 50,6% lo hace cuando es a través de laboratorio central. En los ECA de Agus et al (33) los valores fueron 13,0% y 15,6%, Khunti et al (38) 37% y 38% y Kennedy et al (37) en sus dos brazos 30%-41% y 32-36% respectivamente. Los resultados no se consideraron apropiados para poder realizar un metaanálisis debido a la gran variabilidad en la proporción de pacientes con HbA1C menor o igual al 7% al inicio del estudio.

La tercera variable de resultados utilizada fue la intensificación o cambios en las decisiones de tratamiento como una medida subrogada de la acción que se tome en función del resultado de HbA1C durante el periodo del ensayo. Tres ECA ofrecieron estos resultados. Grieve et al (36) objetivó que en 76 sujetos de un total de 301 (25,2%) se llevaba a cabo un cambio de tratamiento cuando se conocía el valor de la HbA1C en sangre capilar y en 53 pacientes de 292 (18,2%) cuando se conocía el resultado a través del laboratorio central. En los ECA de Agus et al (33), 47 de 77 (61%) y 39 de 64 (61,1%) y Cagliero et al (35), 59 de 86 (68,6%) y 65 de 78 (83,3%).

Los resultados anteriores se resumen en la tabla siguiente.

Tabla 6: Resultados de eficacia estudio Al-Ansary

	Cambios en % medio de HbA1C (SD)		Proporción de pacientes con HbA1 C < 7%		Proporción de pacientes que intensificaron el tratamiento en el transcurso del estudio	
	POCT	RETRASO	POCT	RETRASO	POCT ©	RETRASO ©
Bubner et al	Basal: 7,09 (2,09) Cambio: -0,18 (1,33)	Basal: 7,34 (2,46) Cambio: -0,12 (1,45)	Basal: 56,1% N (%): 537 (63,9%)	Basal: 45,8% N (%): 315 (50,6%)		
Grieve et al					76 (25,2%)	53 (18,2%)
Cagliero et al	POCT Basal: 8,67 (1,79) Cambio: -0,40 (0,65)	RETRASO Basal: 8,49 (1,59) Cambio: -0,19 (1,16)			POCT (b)	RETRASO (b)
Khunti et al			POCT Basal: 44% N (%): 107 (37%)	RETRASO Basal: 37% N (%): 117 (38%)		
Kennedy et al			POCT Basal: 0% N (%): 409 (30%)	RETRASO Basal: 0% N (%): 477 (32%)	POCT (d)	RETRASO (d)
Kennedy et al			POCT Basal: 0% N (%): 560 (41%)	RETRASO Basal: 0% N (%): 540 (36%)		
Agus et al	POCT Basal: 7,81 (1,13) Cambio: +0,16 (0,81)	RETRASO Basal: 7,90 (1,24) Cambio: +0,27 (1,05)	POCT Basal: 18,9% N (%): 10 (13%)	RETRASO Basal: 21,1% N (%): 10 (15,6%)	POCT (a)	RETRASO (a)
					47 (61%)	39 (61,1%)

(a) = cambios en la dosis de insulina. (b) = cambio en la dosis o frecuencia. (c) = cambios en el manejo después de informar los resultados de HbA1C. (d) = dosis de insulina final.

El otro estudio en el que se analizó la eficacia, fue publicado por Magee et al (30). Se trata de una serie de casos prospectiva con un número pequeño de participantes y un periodo de seguimiento muy corto. Como resultados más destacables que demuestran la eficacia en el control metabólico, al conocer los resultados de la HbA1C capilar en el servicio de urgencias, fueron: la media (SD) de la glucemia descendió de 356 mg/dl (110 mg/dl) al inicio a 183 mg/dl (103 mg/dl) a las cuatro semanas postintervención lo que supone una reducción media de 173 mg/dl ($p < 0,001$). La HbA1C basal media (SD) inicial era del 12% (1,5%) y a las dos semanas 11,6% (1,6%) lo que supone una reducción del 0,4% ($p = 0,05$). Sólo se registraron 1,3% de hipoglucemias.

4.2.3 Resultados de exactitud diagnóstica

Wood et al (32) en una serie de casos de 688 participantes muestra los resultados de precisión y exactitud al comparar los resultados de HbA1C obtenidos por dos métodos de sangre capilar con valores de las mismas muestras del laboratorio central. Con una HbA1C media de 7,48% en las diferentes muestras se obtuvo una SD= 0,18 y coeficiente de variación (CV) 2% para el sistema Afinion, una SD= 0,23 y CV 3% para el sistema DCA y una SD= 0,06 con CV 1% para el HPLC.

Cuando se comparaba la exactitud de los dos sistemas de sangre capilar, Afinion y DCA con laboratorio central se objetivaron los siguientes resultados. Afinion obtuvo unos resultados de HbA1C más elevados que HPLC con una diferencia media de +0,15 (IC, 95%: 0,12 -0,17; $p < 0,001$). DCA refirió valores más bajos que HPLC con una diferencia media de -0,19 (IC, 95%: -0,22 -0,17; $p < 0,001$). Cuando se examinan las diferencias absolutas con respecto al HPLC, estas fueron similares para los dos sistemas de sangre capilar con una mediana de 0,2%. Al analizar la diferencia de medias absolutas con respecto a HPLC y a los cambios en HbA1C de las muestras, se objetivó que el sistema DCA realizaba unas lecturas inferiores en particular para niveles elevados de HbA1C, pasando de 1,7% para HbA1C $< 7\%$ a 4,4% para HbA1C $> 10\%$ ($p < 0,001$).

Los resultados de seguridad se resumen en las tablas siguientes (tabla 7 y 8).

Tabla 7: Resultados de seguridad: análisis de precisión.

	Media HbA1C	Afinion			DCA			HPLC		
		N DE CV(%)			N DE CV(%)			N DE CV(%)		
Todas las muestras	7,48	108	0,18	2	108	0,23	3	36	0,06	1
1	5,60	18	0,15	3	18	0,19	3	6	0,00	0
2	5,66	18	0,12	2	18	0,24	4	6	0,05	1
3	6,61	18	0,15	2	18	0,11	2	6	0,04	1
4	8,09	18	0,15	2	18	0,15	2	6	0,08	1
5	9,46	18	0,26	3	18	0,24	3	6	0,05	1
6	9,47	18	0,19	2	18	0,36	4	6	0,08	1

Tabla 8: Resultados de exactitud diagnóstica

	N	Media diferencias		Media diferencias relativas		Media diferencias Absolutas		Media diferencias absol-relat		Porcentaje +/-0.3 (%)	
		Afin	DCA	Afin	DCA	Afin	DCA	Afin	DCA	Afin	DCA
General	688	+0,15	-0,19	+1,9	-2,1	0,2	0,2	2,6	2,8	73	67
HPLC											
<7%	122	+0,24	-0,02	+3,9	-0,2	0,2	0,1	3,3	1,7	74	93
7-8%	182	+0,18	-0,10	+2,4	-1,4	0,2	0,2	2,6	2,6	77	83
8-9%	157	+0,08	-0,19	+1,0	-2,3	0,2	0,2	2,3	2,5	80	69
9-10%	107	+0,05	-0,35	+0,5	-3,7	0,2	0,4	2,2	4,3	73	43
>10%	120	+0,18	-0,37	+1,6	-3,3	0,3	0,5	2,9	4,4	54	35
Por Centros											
A	99	+0,17	-0,11	+2,1	-1,0	0,2	0,2	2,7	2,4	65	70
B	100	+0,12	-0,33	+1,5	-3,5	0,2	0,3	2,5	3,8	67	55
C	96	+0,12	-0,19	+1,8	-2,0	0,2	0,2	2,2	2,9	82	70
D	95	+0,15	-0,24	+1,7	-2,5	0,2	0,3	2,4	3,4	71	56
E	100	+0,19	+0,10	+2,5	+1,3	0,2	0,1	2,6	1,6	74	91
F	100	+0,27	-0,22	+3,3	-2,6	0,3	0,2	3,4	2,8	67	71
G	98	+0,01	-0,37	+0,5	-4,3	0,2	0,3	2,0	4,0	84	55

Alleyn et al (31) cuando analizan de forma trasversal las 450 muestras de manera pareada objetivan una alta correlación ($r= 0,97$, $p< 0,0001$) que se mantiene en los diferentes centros y en las distintas visitas ($r=0,94-0,98$, $p<0,0001$). En el análisis longitudinal las variaciones de la media de HbA1C entre la visita inicial y final fueron de $0,3+/-1,1\%$ (rango: $-2,7-4,1\%$) para muestra capilar y $0,4+/-1,2\%$ (rango: $-3,9-4,5\%$) para muestras de laboratorio central. Las variaciones de HbA1C entre ambas fueron discordantes en el 21% de las muestras ($n=26$) ($p<0,0001$). La pendiente media HbA1C anual fue de $0,4 \pm 1,5\%$ (rango: $-5,4$ a $4,8\%$) para muestras de sangre capilar y $0,4 \pm 1,6\%$ (rango: $-6,9$ a $5,2\%$) para muestras del laboratorio central, con un 18% ($n = 22$) de discordancia para el cambio categoría.

4.2.4 Resultados de satisfacción del paciente

Aunque no se consideró una variable dura, como medida de eficacia, en tres ECA incluidos en la RS de Al-Ansary et al (29) se analizaron estos resultados. En el trabajo de Grieve et al (36) en el que el 73% de los participantes cubrieron un cuestionario sobre nueve aspectos de la atención, no encontraron diferencias significativas de forma global en ambos brazos ($p=0,54$), aunque si la alcanzó en el apartado específico sobre información proporcionada por el personal a favor de la cohorte cuyos resultados se conocían mediante sangre capilar ($p=0,004$).

En el ECA de Khunti et al (38) el 84% de los pacientes completaron un cuestionario con 25 parámetros sobre satisfacción. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,50$) entre los grupos randomizados, ni en el apartado particular sobre información de resultados ($p=0,70$) o predisposición a realizar flebotomía ($p=0,89$).

Bubner et al (34) con una tasa de respuesta en el cuestionario de satisfacción del 88% de los participantes objetivan mejores resultados en el brazo de HbA1C mediante sangre capilar en el método de obtener la muestra ($p<0,001$), fortalecimiento de su relación con el médico de atención primaria ($p<0,01$) y una mayor motivación para el manejo de su enfermedad ($p<0,001$).

4.2.5 Calidad de la evidencia

Según la clasificación de la SIGN el nivel de evidencia para la RS sería 1+ y los otros estudios por tratarse de serie de casos serían 3.

El tamaño muestral es muy diferente, desde los 86 participantes en el estudio de Magee et al (30) a 3956 en uno de los ECA incluidos en la RS. Los pacientes aunque todos están diagnosticados de DM, presentan cierto grado de heterogeneidad al tratarse en unos casos de tipo 1, otros tipo 2 o ambos. Además el tiempo de evolución de la enfermedad, edad y tipo de tratamiento son distintos. El tiempo de seguimiento también es muy variable desde las 4 semanas en el trabajo de Magee et al (30), que parece insuficiente para valorar los verdaderos resultados de eficacia conseguidos al conocer los valores de HbA1 C en sangre capilar, a los 18 meses en el ECA de Bubner et al (34) que permite evaluar de forma más real los resultados.

4.3 Impacto económico

Aunque no es el propósito de esta revisión, hacemos una pequeña referencia a los costes, pues han sido motivo de análisis en cuatro ECA de la RS de Al-Ansary et al (29).

Cagliero et al (35) no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de intervención y la cohorte de control en el número de visitas al servicio de urgencias, llamadas telefónicas a su médico y contacto con el personal de enfermería.

Grieve et al (36) llevó a cabo una evaluación del coste que suponía cada visita y de forma anual. El coste medio (SD) por cada visita fue mayor para el grupo de HbA1C en sangre capilar, 22,70 L (5,89 L) en comparación con el grupo de HbA1C realizada en laboratorio convencional, 14,00 £ (6,05 L), pero los primeros reducen el número medio (DE) de las visitas a 1,81 (1,20) frente a 2,28 (1,01) en los segundos, lo traduce un significativo ahorro de costes incrementales cuando la muestra se obtiene de sangre capilar (31,92 £ vs 32,22 L).

Khunti et al (38) también objetivaron que la media por paciente de los costes anuales relacionados con la diabetes en el grupo de HbA1C obtenida mediante sangre capilar (370,46 L) era ligeramente menor que en el caso de atención habitual (389,58 L), aunque sin alcanzar significación estadística.

Bubner et al (34) estudiaron los costes de la atención al paciente diabético cuando se obtienen los valores de HbA1c mediante sangre capilar o por la forma habitual. Para ello calcularon los costes directos al sistema de salud, los costes directos para el paciente, y los costes indirectos como reflejo del tiempo que se utiliza en el cuidado de la salud. El coste total por paciente fue AUS \$ 3,676 (IC del 95% \$ 3,062 - 4,191 dólares) para el primer grupo en comparación con AUS \$ 3.672 (IC del 95% \$ 2972 - \$ 4.628) para el grupo de cuidado habitual.

Sin la existencia de estudios comparativos de calidad que permitan valorar las diferencias de resultados, es muy difícil obtener conclusiones sobre el impacto económico de este procedimiento. Con la información disponible se estima que probablemente sea bajo.

4.4 Implicaciones organizativas

El procedimiento difiere sustancialmente de la obtención de valores de HbA1C en el laboratorio central en que se conoce el resultado de manera más inmediata, lo puede realizar el médico o personal de enfermería en la misma consulta y no precisa la realización de flebotomía.

4.5 Implicaciones éticas

Desde el punto de vista ético, una tecnología debe lograr con su uso mejorar la salud de la persona enferma y evitar que dicho avance, por muy loable que sea en cuanto a perfección técnica, no sea perjudicial para el paciente o lo sea en menor medida que las tecnologías existentes. En cuanto a la obtención de la muestra en sangre capilar no parece que presente implicaciones éticas relevantes con respecto a realizar una flebotomía.

4.6 Implicaciones legales

No aplica

5 Discusión

Los resultados de la RS de Al-Ansary et al (29) objetivan una reducción modesta y no significativa de 0,09% en la HbA1C en el grupo que se obtiene la muestra mediante sangre capilar con respecto al grupo control. La determinación de HbA1 C mediante analizadores que permite contar con los resultados de manera inmediata puede ser utilizado por el personal clínico para alcanzar una mayor productividad y motivación suya y del paciente y así optimizar tratamiento y resultados. Este nuevo modelo puede suponer un cambio en la distribución de los recursos y tiempos de atención. Con los datos obtenidos y teniendo en cuenta el objetivo, conocer si existía una mayor eficacia en el control metabólico de la DM cuando se utilizaba el sistema de determinación portátil, no podemos decir que exista evidencia que lo apoye. Si analizamos los diferentes ECA incluidos es probable que consideremos una serie de limitaciones en su diseño como condicionantes de no encontrar una mejoría superior en el grupo intervención. Nos referimos a la inclusión en algunos estudios de pacientes tanto con DM tipo 1 y tipo 2 y a la variación en el porcentaje inicial de participantes con una HbA1C <7%. Además consideramos que un análisis por subgrupos también podría haber revelado datos adicionales sobre una mayor eficacia en el grupo de intervención. Así los sujetos con mayores niveles de HbA1C podrían beneficiarse de conocer de un modo inmediato el resultado, lo que ofrecería la posibilidad de discutir/ negociar cualquier cambio en la intensificación del tratamiento con su médico. En el ECA de Kennedy et al (37) en el que todos los participantes tenían basalmente una HbA1C > 7% se objetiva que cuando se titula la medicación de manera activa un mayor porcentaje de pacientes alcanzan una HbA1C < 7% en comparación a aquellos que reciben la atención habitual (38% vs 30%, $p < 0,0001$).

Aunque no era uno de los objetivos principales de la RS de Al-Ansary et al (29), también se analiza en alguno de los ECA, el grado de satisfacción del paciente al utilizar la medición de forma ambulatoria de la HbA1C. Aunque los resultados revelan una mejoría en la relación médico-paciente, esta no se ve reflejado en un descenso de las cifras de HbA1C a tenor de lo publicado por Bubner et al (34). Los autores lo justifican por un “efecto suelo” condicionado por la elevada proporción de participantes con valores de HbA1 C <7% al inicio del ensayo (56,1% en el grupo intervención y 63,9% en el grupo control). Estos datos son contradictorios con los publicados por Levetan CS et al (39) en los que aquellos pacientes que conocen de forma inmediata y de manera consciente los valores de HbA1C, lo discuten con su médico y negocian cambios en el estilo de vida o tratamiento farmacológico, logran

un mejor control de su glucemia. Resultados es este mismo sentido también fueron descritos por Petersen et al (40) cuando analizaron los niveles de HbA1C de forma retrospectiva de 4538 pacientes durante 3 años, tras haber introducido la determinación en sangre capilar y lo comparan con valores realizados de manera convencional. En aquellos sujetos que se ofrecía la información de manera inmediata se produjo una disminución media (DE) de HbA1C de 7,75% (1,72%) a 7,35% (1,54%), que alcanzo significación estadística ($p < 0,0001$), que no se obtenía en los sujetos que recibían la información de manera diferida por el procedimiento convencional.

Otra limitación que presenta la RS de Al-Ansary et al (29) está relacionada con la escasa precisión de las definiciones al no establecer de manera más exhaustiva la frecuencia con la que se realizan las determinaciones de HbA1C ambulatoria. También puede considerarse una limitación que cinco estudios informaron de la utilización de un sistema estandarizado de acuerdo con el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) (41) mientras que en los dos publicados por Kennedy et al (37) no.

Así pues, nos parece de interés señalar, tras analizar los resultados de la RS de Al-Ansary et al (29) , que los pacientes de futuros ECA deben de ser estratificados según los valores basales de HbA1C, pues en ello radica el potencial beneficio de mejorar los resultados. Además el cegamiento a pacientes y médicos no es posible al tratarse de una intervención en la que la decisión clínica está en función de un resultado conocido.

Otro de los trabajos que también analiza la eficacia de conocer el resultado de la HbA1C de manera ambulatoria es el publicado por Magee et al (30). El tamaño muestral es pequeño ($n=86$), se trata de pacientes en circunstancias especiales al tener que acudir a un servicio de urgencias y el tiempo de seguimiento de 2 semanas, para observar resultados, lo consideramos corto. Además el sistema A1C-NOW+[®], aunque certificado por el *National Glycohemoglobin Standardization Program, Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA)*, no permite evaluar plenamente el impacto de la intervención pues excluye los valores que superan el 13%. Otras limitaciones de este estudio, aunque son de carácter general al afectar a cualquier determinación de HbA1C, serían el valor poco fiable de los resultados cuando el paciente se encuentre afectado por alguna hemoglobinopatía, alteraciones en el número de hematíes o recientes transfusiones.

El estudio proporciona datos que consideramos preliminares, pero que sugieren la posibilidad de incorporar la determinación de HbA1C en sangre capilar en el servicio de urgencias, ya que aumenta el diagnóstico de nuevos casos de DM o pre-diabetes, nos permite conocer el nivel de control en los

2-3 meses previos y ayuda a mejorar el control metabólico de pacientes con DM tipo 2 no controlados al poder iniciar o intensificar el tratamiento tras conocer de forma rápida el valor de la HbA1C. Esto representa una buena oportunidad de identificar pacientes con DM no conocida o mal controlada para poblaciones minoritarias o más vulnerables que utilizan las urgencias del hospital como punto de atención médica (42). En países como EUA se calcula que un 25-30% de pacientes con DM tipo 2 permanecen sin diagnosticar (43). El dispositivo A1C NOW+ es rápido (resultados aproximadamente en 5 minutos) y no requiere de ayuno previo (se puede obtener en cualquier momento del día) lo que permite incorporar los parámetros obtenidos a la toma de decisiones en la misma sala del hospital. Los cambios en la media de HbA1C en tan solo dos semanas, aunque estadísticamente significativos, probablemente estén subestimados debido a la elevada proporción de pacientes con niveles iniciales superiores al 13% que es el límite superior que alcanza el dispositivo A1C-NOW+®. Estos descensos en la HbA1C (máximo de 3,5%), en un período tan corto de tiempo parecen estar relacionados con un mejor autocontrol y una mayor adherencia al tratamiento del paciente tras conocer de forma inmediata el valor analítico.

La utilización de dispositivos para conocer el valor de HbA1C en sangre capilar ha aumentado en los últimos años. En el estudio que nos presenta Wood et al (32) analiza la precisión y exactitud de uno de ellos, el Afinion HbA1C (Axis-Shield), en relación al DCA immunoassay (Siemens Medical Solutions Diagnostics), que es el más utilizado y al HPLC (*high-performance liquid chromatography*) considerado método estándar. Analiza una muestra de casi 700 individuos en edad pediátrica que reciben asistencia en 7 centros y con un amplio espectro de niveles de HbA1C. En las medidas de precisión, el dispositivo Afinion presentó resultados superiores al HPLC y el DCA inferiores, aunque cuando se analiza en términos de diferencias absolutas, ambos equipos resultan similares. Los autores intentan explicar este hallazgo en base a diferentes metodologías en el sistema de calibración y al hecho de que el dispositivo Afinion utilizó un único lote de reactivos en los diferentes centros. Como aplicación práctica, la precisión de ambos dispositivos para conocer el valor de HbA1C en sangre capilar parece similar y la diferencia es poco probable que tenga un impacto clínico importante.

Cuando se calculaba el coeficiente de variación (CV) para Afinion y DCA, 2% y 3% respectivamente, era muy similar al obtenido para HPLC. Estos hallazgos son similares a los descritos en otros estudios en los que se describen CV de 1,55-3,93% para DCA y 0,5-2,66% para Afinion (44, 45).

Alleyn et al (31) estudia 450 muestras de 120 sujetos con DM tipo1 haciéndoles un seguimiento durante 10 meses para analizar los cambios en el tiempo de la HbA1C en sangre capilar en relación a valores obtenidos por cromatografía líquida de alto rendimiento en el laboratorio central (HPLC). Se incluyó una gran diversidad de valores de HbA1C y para reducir la variabilidad en las mediciones se estableció la estandarización de los lotes utilizados en los diferentes lugares. La correlación transversal entre ambas determinaciones ya había sido establecida en anteriores publicaciones ($r=0,94$ $p<0.001$) (33, 46).

Cuando se analizó el cambio en la HbA1C de forma longitudinal desde la primera hasta la determinación final, se obtuvieron medidas similares con ambos métodos. Se definió por consenso, cambio a aquellos valores iguales o superiores al 5%, al asumir como margen de error cifras inferiores. El 21% de los pacientes fueron clasificados por cambios superiores al 5% lo que supuso una discordancia entre sangre capilar y HPLC. Cuando se utilizaba el cálculo de la pendiente, las discordancias entre ambos sistemas afectaba al 18% de los sujetos.

6 Conclusiones

1. En la actualidad la evidencia científica disponible no permite demostrar que la determinación de HbA1C en sangre capilar resulta más eficaz que el modelo tradicional para el correcto manejo del control metabólico en pacientes con DM.
2. La determinación de HbA1C en sangre capilar en los Servicios de Urgencias:
 - a) permite realizar diagnósticos de DM no conocidos e informa del grado de control en los 2-3 meses previos;
 - b) produce una mejoría clínicamente significativa de la HbA1C en un período de dos semanas, al poder intensificar el tratamiento y motivar al paciente en adherencia y autocuidado;
 - c) la precisión y exactitud de los dispositivos que determinan HbA1C de forma ambulatoria, Afinion y DCA, son similares y las diferencias pueden considerarse clínicamente insignificantes cuando se comparan con el método de referencia.
3. Se necesitan nuevos ECA:
 - a) que valoren el impacto de conocer los resultados de HbA1C de manera inmediata, cuando se aplican a cambios de tratamiento de forma activa, se discuten las decisiones con el paciente y estas están documentadas e implementadas;
 - b) que estratifiquen a los pacientes en función de los valores basales de HbA1C;
 - c) que establezcan de manera clara la definición de proceso asistencial habitual e intensivo al conocer el valor de HbA1C de forma ambulatoria.

7 Bibliografía

1. World Health Organization. Definition, Diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Part1: Diagnosis and clasification of diabetes mellitus. Geneve: World Heath Organization; 1999.
2. International Expert Committee. International Expert Committee report on the Role of the A1 C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1327-34.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2011. *Diabetes Care*. 2011;34(Suppl 1):S11-S61.
4. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047-53.
5. Valdés S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:352-5.
6. Goday A, Díaz Cadorniga F, Delgado E, al. e. Epidemiología de la diabetes mellitus. *Endocrinol Nutric*. 2002;49:113-26.
7. Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral-Sanchez E, Corral-San Laureano F, Fernandez-Fernandez I. Diabetes mellitus in Spain: death rates, prevalence, impact, costs and inequalities. *Gaceta sanitaria / SESPA*. 2006;20 Suppl 1:15-24.
8. Manuel DG, Schultz SE. Health-related quality of life and health-adjusted life expectancy of people with diabetes in Ontario, Canada, 1996-1997. *Diabetes Care*. 2004;27(2):407-14.
9. Roglic G, Unwin N, Bennett PH, Mathers C, Tuomilehto J, Nag S, et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2130-5.
10. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2009. *Diabetes Care*. 2009;32 (Suppl 1):S13-61.
11. UK Prospective Diabetes Study (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.
12. 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;359(15):1577-89.
 13. 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(3):436-72.
 14. Diabetes Research in Children Network (DIRECNET) Study Group. Relationship of A1 C to glucose concentrations in children with type 1 diabetes: assessments by high-frequency glucose determinations by sensors. *Diabetes Care*. 2008;31:381-5.
 15. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1 C measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care*. 2007;30:2399-400.
 16. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Bmj*. 2000;321(7258):405-12.
 17. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129-39.
 18. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-59.
 19. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72.
 20. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med*. 2006;23:579-93.

21. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(1):193-203.
22. Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med*. 2002;40(1):78-89.
23. Martin DD, Shephard MD, Freeman H, Bulsara MK, Jones TW, Davis EA, et al. Point-of-care testing of HbA1c and blood glucose in a remote Aboriginal Australian community. *Med J Aust*. 2005;182(10):524-7.
24. Tamborlane WV, Kollman C, Steffes MW, Ruedy KJ, Dongyuan X, Beck RW, et al. Comparison of fingerstick hemoglobin A1c levels assayed by DCA 2000 with the DCCT/EDIC central laboratory assay: results of a Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study. *Pediatric diabetes*. 2005;6(1):13.
25. Fernández Ramos A, Cobos Muñoz G, Aguilera Castillo A, Enguix Armada A. Evaluación de un método POCT (pruebas a la cabecera del paciente) para la determinación de hemoglobina glicosilada. *Revista del Laboratorio Clínico*. 2009;2(3):148-52.
26. García B, Carretero I, Gómez A, Cava F, Navarro E. Evaluación de un nuevo método automatizado de cromatografía de afinidad con boronato para la determinación de glicohemoglobina. *Química Clínica*. 1996;15(6):425-8.
27. Yahyaoui R. Importancia de la HbA1c en el control del paciente con diabetes 2008 [citado 16 nov 2010]. Disponible en: http://web-sanac.org/sanac1/hemoglobina/nuevas_perspectivas.pdf.
28. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Forming guideline recommendations. En: SIGN 50: A guideline developers' handbook. Edinburgh: SIGN. 2001.
29. Al-Ansary L, Farmer A, Hirst J, Roberts N, Glasziou P, Perera R, et al. Point-of-care testing for HbA1c in the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem*. 2011;57(4):568-76.

30. Magee MF, Nassar C. Hemoglobin A1c testing in an emergency department. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(6):1437-43.
31. Alleyn CR, Laffel LM, Volkening LK, Anderson BJ, Nansel TR, Wysocki T, et al. Comparison of longitudinal point-of-care and high-performance liquid chromatography HbA1c measurements in a multi-centre trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2011;28(12):1525-9.
32. Wood JR, Kaminski BM, Kollman C, Beck RW, Hall CA, Yun JP, et al. Accuracy and precision of the Axis-Shield Afinion hemoglobin A1c measurement device. *Journal of diabetes science and technology*. 2012;6(2):380-6.
33. Agus MS, Alexander JL, Wolfsdorf JI. Utility of immediate hemoglobin A1c in children with type I diabetes mellitus. *Pediatric diabetes*. 2010;11(7):450-4.
34. Bubner TK, Laurence CO, Gialamas A, Yelland LN, Ryan P, Willson KJ, et al. Effectiveness of point-of-care testing for therapeutic control of chronic conditions: results from the PoCT in General Practice Trial. *The Medical journal of Australia*. 2009;190(11):624-6.
35. Cagliero E, Levina EV, Nathan DM. Immediate feedback of HbA1c levels improves glycemic control in type 1 and insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1999;22(11):1785-9.
36. Grieve R, Beech R, Vincent J, Mazurkiewicz J. Near patient testing in diabetes clinics: appraising the costs and outcomes. *Health Technol Assess*. 1999;3(15):1- 74.
37. Kennedy L, Herman WH, Strange P, Harris A. Impact of active versus usual algorithmic titration of basal insulin and point-of-care versus laboratory measurement of HbA1 c on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the Glycemic Optimization with Algorithms and Labs at Point of Care (GOAL A1 C) trial. *Diabetes Care*. 2006;29(1):1-8.
38. Khunti K, Stone MA, Burden AC, Turner D, Raymond NT, Burden M, et al. Randomised controlled trial of near-patient testing for glycated haemoglobin in people with type 2 diabetes mellitus. *Br J Gen Pract*. 2006;56(528):511-7.
39. Levetan CS, Dawn KR, Robbins DC, Ratner RE. Impact of computer-generated personalized goals on HbA(1c). *Diabetes Care* 2002;25:2±8.

40. Petersen JR, Finley JB, Okorodudu AO, Mohammad AA, Grady JJ, Bajaj M. Effect of point-of-care on maintenance of glycemic control as measured by A1 C. *Diabetes Care*. 2007;30(3):713-5.
41. Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Myers GL, Sacks DB, Goldstein for the NGSP Steering Committee. The National Glycohemoglobin Standardization Program: A five-year progress report *Clin Chem*. 2001;47:1985-92.
42. Silverman RA, Pahk R, Carbone M, Wells E, Mitzner R, Burris K, et al. The relationship of plasma glucose and HbA1 c Levels among emergency department patients with no prior history of diabetes mellitus. *Acad Emerg Med*. 2006;13(7):722-6.
43. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care*. 2007 Mar;30(3):753-9.
44. Petersen JR, Omoruyi FO, Mohammad AA, Shea TJ, Okorodudu AO, Ju H. Hemoglobin A1 c: assessment of three POC analyzers relative to a central laboratory method. *Clin Chim Acta*. 2010;411(23-24):2062-6.
45. Sanchez-Mora C, Rodriguez-Oliva MS, Fernandez-Riejos P, Mateo J, PoloPadillo J, Goberna R, et al. Evaluation of two HbA1 c point-of-care analyzers. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(4):653-7.
46. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. of the DCA2000 for measurement of HbA1 c levels in children with T1 DM in a DirecNet outpatient clinical trial. *Pediatr Diabetes*. 2005;6:13-6.

Glosario

Especificidad: probabilidad de que una medida clasifique correctamente a una persona sana.

Índice kappa: proporción del acuerdo potencial por encima del azar que obtienen distintas mediciones de un mismo hecho.

Diabetes Mellitus: Enfermedad que cursa con alteraciones metabólicas de múltiples etiologías caracterizadas por hiperglucemia crónica y trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas, resultado de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la misma o en ambas.

Hemoglobina glicosilada: es una fracción de la Hb que se forma lentamente y sin intervención enzimática a partir de la Hb y la glucosa. Es la medida del grado de hemoglobina A1 unida a la glucosa, expresada en porcentaje del total de la concentración de hemoglobina.

Glucemia: Nivel o cantidad de glucosa en sangre.

Macro/microangiopatía: daño que se produce en los vasos sanguíneos de calibre grande o pequeño, como consecuencia de alguna noxa, en nuestro caso, la hiperglucemia.

Anexos

Anexo A. Estrategia de búsqueda

La revisión bibliográfica se ha realizado en fecha (septiembre 2013) con una estrategia de búsqueda específica, en las siguientes bases de datos:

1.1. HTA 26_09_2013

Restringido manualmente de 2011 a 2013 ha proporcionado 2 resultados.

- #1 HEMOGLOBIN A OR HAEMOGLOBIN
- #2 GLYCOHEMOGLOBIN OR GLYCOHAEMOGLOBIN
- #3 (GLYCATION OR GLYCOSYLATED OR GLUCOSYLATED OR GLYCEMIC OR GLYCATED
- #4 #1 AND #3
- #5 (A1 C NOW OR HBA 1C OR HB A 1C OR HBA1 C OR A1 C)
- #6 #2 OR #4 OR #5
- #7 (POINT-OF-CARE OR POCT OR POC OR RAPID TEST OR CAPILLARY TEST)
- #8 #6 AND #7

1.2. Pubmed 26_09_2013

Filtrando por años desde 2011 a 2013 se han obtenido 52 registros, pero seleccionando revisiones, ensayos clínicos y ensayos clínicos randomizados proporcionados por los filtros de medline. Han proporcionado 8 resultados.

- #9 Search #7 AND #8
- #8 Search “Point-of-Care Systems”[Mesh] OR “Point-of-Care” [TIAB] OR “POCT” [TIAB] OR “POC” [TIAB] OR “Near Patient Test” [TW] OR “Capillary Test” [TW]
- #7 Search #1 OR #2 OR #5 OR #6

- #6 Search “A1cNow” [TIAB] OR “HbA (1c)” [TIAB] OR “(Hb A(1c))” [TIAB] OR “Hb A(1c)” OR “HbA1C” [TIAB] OR “(HbA1C)” [TIAB] OR “(HbA (1c))” [TIAB] OR “A1c” [TIAB]
- #5 Search #3 AND #4
- #4 Search “Glycation” [TIAB] OR “Glycosylated” [TIAB] OR “glycemic” [TIAB] OR “Glycated” [TIAB] OR “Glucosylated” [TIAB]
- #3 Search “Hemoglobin “ [TIAB] OR “Haemoglobin” [TIAB]
- #2 Search “Glycohemoglobin” [TIAB]
- #1 Search “Hemoglobin A, Glycosylated” [MeSH]

1.3. Embase (Ovid Silver Platter) 26_09_2013

9 resultados.

- 1 glycosylated hemoglobin/
- 2 Glycohemoglobin.ti,ab.
- 3 (Hemoglobin or Haemoglobin).ti,ab.
- 4 (Glycation or Glycosylated or Glycemic or Glycated or Glucosylated).ti,ab.
- 5 3 and 4
- 6 A1cNow.ab. or A1cNow.ti.
- 7 HbA 1c.ab. or HbA 1c.ti.
- 8 Hb A 1c.ab. or Hb A 1c.ti.
- 9 HbA1C.ab. and HbA1C.ti.
- 10 A1c.ab. and A1c.ti.
- 11 *“(hemoglobin A1 c”/
- 12 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11
- 13 1 or 2 or 5 or 12
- 14 “point of care testing”/
- 15 point of care.ab. or point of care.ti.
- 16 POCT.ab. or POCT.ti.
- 17 POC.ab. or POC.ti.

- 18 near patient test.ab. or near patient tes.ti.
- 19 near patient test.mp.
- 20 capillary test.mp.
- 21 capillary test.ab. or capillary test.ti.
- 22 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21
- 23 13 and 22
- 24 limit 23 to yr="2011 - 2013"
- 25 limit 24 to (evidence based medicine or "systematic review")
- 26 limit 24 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial)
- 27 25 or 26

1.4. Web of Science 26_09_2013

La búsqueda ha proporcionado 3 resultados.

- #21 #20 Limitado a 2011_2013 y a revisiones sistemáticas
- #20 #19 AND #12
- #19 #18 OR #17 OR #16 OR #15 OR #14 OR #13
- #18 TS=("Capillary Test") OR TI=("Capillary Test")
- #17 TS=("Near Patient Test") OR TI=("Near Patient Test")
- #16 TS=(POC) OR TI=(POC)
- #15 TS=(POCT) OR TI=(POCT)
- #14 TS=("Point-of-Care") OR TI=("Point-of-Care")
- #13 TS= ("Point -of -Care Systems") OR TI=("Point-of-Care Systems")
- #12 #11 AND #8
- #11 #10 OR #9
- #10 TI=((A1cNow OR HbA (1c) OR (Hb A(1c)) OR Hb A(1c) OR HbA1C OR (HbA1C) OR (HbA (1c)) OR A1 c))
- #9 TS=(A1cNow OR HbA (1c) OR (Hb A(1 c)) OR Hb A(1 c) OR HbA1C OR (HbA1C) OR (HbA (1c)) OR A1 c)
- #8 #7 OR #2 OR #1

- #7 #6 AND #3
- #6 #5 OR #4
- #5 TI=(Glycation OR Glycosylated OR Glycemic OR Glycated OR Glucosylated)
- #4 TS=(Glycation OR Glycosylated OR Glycemic OR Glycated OR Glucosylated)
- #3 TI=Hemoglobin OR TS=Haemoglobin
- #2 TI=Glycohemoglobin OR TS=Glycohemoglobin
- #1 TS=(Hemoglobin A, Glycosylated)

1.5. Base de datos Cochrane 30_05_2013

Restringido manualmente de 2011 a 2013 ha proporcionado 5 resultados.

- #1 GLYCOHEMOGLOBIN OR GLYCOHEMOGLOBIN
- #2 (HEMOGLOBIN OR HAEMOGLOBIN):TA
- #3 (GLYCATION OR GLYCOSYLATED OR GLUCOSYLATED OR GLYCEMIC OR GLYCATED):TA
- #4 #2 AND #3
- #5 (A1 C NOW OR HBA 1 C OR HB A 1 C OR HBA1 C OR A1 C):TA
- #6 #1 OR #4 OR #5
- #7 (POINT-OF-CARE OR POCT OR POC OR NEAR PATIENT TEST OR CAPILLARY TEST):TA
- #8 #6 AND #7

1.6. Base de datos Medes

La búsqueda se ha realizado tanto con términos simples como con los operadores Booleanos, proporcionando tan pocos resultados que se revisaron a mano. No se han introducido más términos de búsqueda por lo referido con anterioridad.

- #1 Hemoglobina Glicosilada
- #3 Y #2

1.7. Índice Médico Español (IME)

- 1 Búsqueda por campos: Parámetros: Campos básicos = “Hemoglobina A” ,Campos básicos=”Hemoglobina “
- 2 Búsqueda por campos: Parámetros: Campos básicos = “A1cNow”; Campos básicos= “HbA1c” , Campos básicos = “HbA1 C”
- 3 Búsqueda por campos: Parámetros: Campos básicos = “glicosilada”, Campos básicos = “glicosilada”
- 4 Combinación del historial: Parámetros: (1 AND 3)
- 5 Combinación del historial: Parámetros: (2 OR 4)
- 6 Búsqueda por campos: Parámetros: Campos básicos = “Glicohemoglobina”
- 7 Combinación del historial: Parámetros: (5 OR 6)
- 8 Búsqueda por campos: Parámetros: Campos básicos = “diabetes”
- 9 Combinación del historial: Parámetros: (7 AND 8)
- 10 Búsqueda por campos: Parámetros: Campos básicos = “ambulatoria”, Campos básicos = “test capilar”
- 11 Búsqueda por campos: Parámetros: Campos básicos = “rapida”; Campos básicos = “consulta”, Campos básicos = “cercana”
- 12 Búsqueda por campos: Parámetros: Campos básicos = “proxima”
- 13 Combinación del historial: Parámetros: (10 OR 11 OR 12)
- 14 Combinación del historial: con 19 registro(s), Parámetros: (9 AND 13)

1.8. Resto de las bases de datos

Para la búsqueda de ensayos clínicos, guías, páginas web, se han empleado, tanto de forma individual como con operadores booleanos los términos aplicados hasta ahora en las búsquedas.

Anexo B. Tablas de evidencia

RS AL-Ansary et al (29) (NE 1+)										
Estudio	Población	Edad (años) (a)	Duración (años de diabetes en años)	Proporción mujeres %	Participantes/completaron estudio	Periodo estudio (meses)	Método Información Cambio en HbA1 C (b)	Información cambios tratamiento	Otras medidas resultado	
Bubner et al (34)	Tipo 1 y 2 Terapia mixta	I=67 (59-74) C=66 (58-73)	>5	I=45 C=45	I=1092/840 C=721/622	18	Both methods	No	Satisfacción pacientes. Estimación coste	
Grieve et al (36)	NR	NR	NR	NR	I=302/301 C=297/299	1	NR	si		
Cagliero et al (35)	Tipo 1 y 2 Terapia insulina	I=49 (16) C=49 (16)	NR	I=62 C=42	I=100/86 C=101/78	12	Mean method	No	Episodios hipoglucemia Asistencia urgencias Visitas no programadas y contactos	
Khunti et al (38)	Tipo 2	I=65,9 (10,8) C=65,4 (10,7)	4	I=43 C=41	I=343/319 C=338/319	12	<7% Method	No	Satisfacción pacientes. Estimación coste	
Kennedy et al (37)	Tipo 2 Sin control con terapia oral	I=57 (12) C=57 (11)	8,4 (6,4)	I=47 C=48	I=1975/1363 C=1978/1491	6	Both methods	si		
Kennedy et al (37)	Tipo 2 Sin control con terapia oral	I=57 (12) C=57 (11)	I=8,7 (6,4) C=8,6 (6,4)	I=50 C=51	I=1973/1366 C=1367/1501	6	Both methods	si		
Agus et al (33)	Tipo 1	I=12,33 (3,51) C=12,91 (3,21)	NR	I=53 C=49	I=111 /77 C=104/64	12	Both methods	si		

Autor (año) Procedencia	Características del estudio	Características población	Resultados eficacia	Conclusiones/comentarios	Nivel de evidencia
Alley et al (2011) (31) San Francisco (EUA)	<p>Diseño: series de casos longitudinal.</p> <p>N: 121 pacientes con 450 muestras.</p> <p>Dispositivo:</p> <p>Seguimiento: 9,7 meses (+/-2,2).</p> <p>Objetivo: Comparar los cambios en valores de HbA1C obtenidos en sangre capilar con medidas de laboratorio central en el tiempo.</p>	<p>Pacientes con DM tipo1 de más de 1 año de duración con dosis de insulina > 0,5 UJ/Kg/día y HbA1 C < 13% de 4 centros</p> <p>Edad: 12,2 (9-14,5) años</p> <p>Varones: 50%</p> <p>Duración media de la diabetes: 5,5 ± 3,2 años.</p>	<p>En el análisis de corte transversal, las 450 muestras pareadas fueron altamente correlacionadas ($r = 0,97$, $P < 0,0001$) al igual que entre los diferentes centros y visitas ($r = 0,94-0,98$, $p < 0,001$).</p> <p>En el análisis longitudinal con una media de HbA1 C inicial a la visita final de $0,3 \pm 1,1\%$ (rango -2,7 al 4,1%) para muestra capilar y $0,4 \pm 1,2\%$ (-3,9 al 4,5%) para HPLC con 21% discordantes para cambio de categoría.</p>	<p>Los cambios de HbA1C absoluta no son diferentes para determinaciones capilares en comparación con HPLC.</p> <p>La clasificación de los pacientes por valores de corte en HbA1C difiere entre determinaciones capilares y HPLC en uno de cada cinco pacientes seguidos longitudinalmente, lo que resulta en una potencial clasificación errónea de cada paciente.</p>	3

Autor (año) Procedencia	Características del estudio	Características población	Resultados eficacia	Conclusiones/comentarios	Nivel de evidencia
Magee et al (2011) (30) Columbia (EUA)	<p>Diseño: Serie de casos prospectiva.</p> <p>N: 86.</p> <p>Dispositivo: A1C-NOW+® (Bayer Healthcare Diabetes Care, Sunnyvale, CA).</p> <p>Seguimiento: 24/72 h, 2 y 4 semanas.</p> <p>Objetivo: Presentar resultados de HbA1C en S. de urgencias para diagnóstico de DM y cambios metabólicos tras intervención terapéutica.</p>	<p>Pacientes que acuden a urgencias (hospital 3º) con glucemia >200 mg/dl.</p> <p>Edad: 40-65 años (62%)</p> <p>Afroamericanos: 92%</p> <p>Varones: 51,8%.</p>	<p>Inicialmente: 50% HbA1C > 13%.</p> <p>Basal: ($p < 0,001$) Glucemia (M,DE) 356 ± 110 mg/dl HbA1C $12,0\% \pm 1,5\%$.</p> <p>Postintervención: ($p = 0,05$) Glucemia (M,DE) 183 ± 103 mg/dl HbA1C $11,6\% \pm 1,6\%$</p> <p>Hipoglucemia: $1,3\%$.</p>	<p>El uso de la pruebas de A1C NOW+ en urgencias proporcionó información sobre la presencia de DM2 no conocida y / o el grado de control en los 2-3 meses previos.</p> <p>Hemos observado cambios clínicamente significativos en la HbA1C en un periodo de 2 semanas.</p>	3

Autor (año) Procedencia	Características del estudio	Características población	Resultados eficacia	Conclusiones/comentarios	Nivel de evidencia
Wood et al (2011) California, EUA.	<p>Objetivo: comparar la precisión y exactitud del sistema Afinion y DCA con HPLC laboratorio central.</p> <p>N: 668 pacientes.</p> <p>Dispositivo: Afinion y DCA.</p>	<p>Edad pediátrica con DM control en 7 hospitales (media: 13,5 años) 49% mujeres 70% raza caucasica.</p>	<p>El CV para el análisis de precisión fue 2% para Afinion, 3% para DCA y 1% para HPLC Afinion presentó resultados de HbA1 C más elevados (diferencia=0,15) y DCA más bajos (diferencia= -0,19). La diferencia absoluta con HPLC fueron similares para ambos (mediana 0,2%).</p>	<p>Aunque hay diferencias estadísticamente significativas entre los dispositivos Afinion y DCA en comparación con los valores de referencia de laboratorio central, estos valores son clínicamente insignificantes. Los valores de exactitud y precisión de los dos sistemas capilares es similar</p>	3

Anexo C. Nivel de evidencia científica y grado de recomendación SIGN

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1++	Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos (EC) o EC de alta calidad con muy bajo riesgo de sesgo.
1+	Metanálisis bien realizados, RS de EC o EC realizados con bajo riesgo de sesgo.
1-	Metanálisis, RS de EC o EC con alto riesgo de sesgo.
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como estudios de un caso, series de casos, etc.
4	Opinión de expertos.

Grado de recomendación	Tipo de estudio
A	Al menos un metanálisis, RS o EC clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana; o evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana y que demuestran gran consistencia entre ellos; o extrapolada desde estudios clasificados como 1++ ó 1+.
C	Evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana y que demuestran gran consistencia entre ellos; o extrapolada desde estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia científica de nivel 3 ó 4 o extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

Anexo D. Artículos excluidos

Cita	Causa de exclusión
Silva AP, Santoni NB, Pepe C and Laranjeira F. A1cnow as ambulatory monitoring of glycated hemoglobin in diabetic type 2 (DM2) patients: Systematic review. Value in Health 2011;14(7):A 245	Comunicación a congreso
Matteucci E, Giampietro O. Point-of-Care Testing in Diabetes Care Mini-reviews in Medicinal Chemistry 2011;11:178-184	Revisión narrativa
Hayes and Inc. Point-of-care testing for glycated hemoglobin (A1c) using Bayer A1CNow+ multi-test A1C system (Bayer HealthCare LLC) for management of diabetes (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2011	Imposibilidad de acceso
Little R, Rohlfing C. The long and winding road to optimal HbA1C measurement. Clinica Chimica Acta 2013; 418: 63-71	Revisión narrativa
Bray P, Cummings DM, Morrissey S, Thompson D, Holbert D, Wilson K, et al. Improved outcomes in diabetes care for rural African Americans. Ann Fam Med 2013;11:145-50	Objetivos diferentes
Trence DL. Glycemic markers: A review of the tools we all love, perhaps too dearly? Diabetes Spectrum 2012;25:132-133	Comentario clínico
Baumeister, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with diabetes mellitus and depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012	Objetivos diferentes
Wei, Pappas Y, Car J, Sheikh A, Majeed A. Computer- assisted versus oral-and-written dietary history taking for diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011	Objetivo diferente
Storer M, Dummer J, Lunt H, Scotter J, McCartin F, Cook J, et al. Measurement of breath acetone concentrations by selected ion flow tube mass spectrometry in type 2 diabetes. J Breath Res 2011;5:046011	Objetivo diferente
Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Position statement executive summary: Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Diabetes Care 2011; 34: 1419-1423	Guía práctica clínica
Rocco N, Scher K, Basberg B, Yalamanchi S, Baker- Genaw K. Patient-centered plan-of-care tool for improving clinical outcomes. Qual Manag Health Care 2011;20:89-97	Objetivo diferente
Pappas Y, Wei I, Car, J Majeed A Sheikh A. Computer- assisted versus oral-and-written family history taking for identifying people with elevated risk of type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011	Objetivo diferente
Pape GA, Hunt JS, Butler KL, Siemenczuk J, LeBlanc BH, Gillanders W, et al. Team-based care approach to cholesterol management in diabetes mellitus: two-year cluster randomized controlled trial. Arch Intern Med 2011; 171:1480-6	Objetivo diferente
Menchine MD, Arora S, Camargo Jr CA, Ginde AA. Prevalence of undiagnosed and suboptimally controlled diabetes by point-of-care HbA1C in unselected emergency department patients. Academic Emergency Medicine 2011;18:326-329	Objetivo diferente

