GLUCOSA Y HbA1c EN EL LABORATORIO Y COMO *POINT-OF-CARE TESTING* EN DIFERENTES ENTORNOS CLÍNICOS

Dirigido por:

Paloma Oliver Sáez
Fernando Gómez-Peralta

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

SEEN
Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias

SEMERGEN
Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria
AP

Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria
SEFAC

semFYC
Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria

SEMI
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA
La visión global de la persona enferma

SEQC ML
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

SEMICYUC
LOS PROFESIONALES DEL ENFERMO CRÍTICO

GLUCOSA Y HbA1c EN EL LABORATORIO Y COMO *POINT-OF-CARE TESTING* EN DIFERENTES ENTORNOS CLÍNICOS

Dirigido por:

Paloma Oliver Sáez
Fernando Gómez-Peralta

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

SEEN
Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias

SEMERGEN
Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria
AP

Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria
SEFAC

semFYC
Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria

SEMI
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA
La visión global de la persona enferma

SEQC ML
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

SEMICYUC
LOS PROFESIONALES DEL ENFERMO CRÍTICO

© Reservados los derechos de autor

Prohibida la reproducción total o parcial sin la autorización del editor

Editado por: Comité de Comunicación de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio
Padilla, 323, despacho 68 - 08025 Barcelona
Teléfono: 93 446 26 70 - Fax: 93 446 26 72
Correo electrónico: secre@seqc.es

ISBN: 978 -84-89975-57-6

Abril 2019

Eduardo Aguilar-Alonso
Grupo de trabajo sobre Evaluación de tecnologías y metodología de la investigación. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC).
Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Infanta Margarita. Cabra. Córdoba. España.

Esther Álvarez-Rodríguez
Coordinadora del Grupo de trabajo SEMES-Diabetes, Endocrinología y Metabolismo. Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES).
Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. Madrid. España.
Universidad Alfonso X El Sabio.

Escarlata Angullo Martínez
Grupo de trabajo de Diabetes. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC).
CS Escola Graduada. Islas Baleares. España.

Raquel Barrio Castellanos
Sociedad Española de Diabetes (SED).
Editora Jefe de la revista Diabetes, publicación de la Sociedad Española de Diabetes (SED).
Clínica Dialibre. Madrid. España.

Mercedes Codina Marcet
Coordinadora del Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE). Sociedad Española de Diabetes (SED).
Responsable de la consulta de diabetes y gestación. Servicio de Endocrinología. Hospital Son Espases. Palma de Mallorca. España.

José Escribano Serrano
Grupo de trabajo de Diabetes. Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).
UGC San Roque. Cádiz. España.

Roser Ferrer Costa
Comisión de Hormonas. Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC^{ML}).
Unidad de Hormonas. Laboratorios clínicos. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

José Antonio Fornos Pérez
Grupo de trabajo de Diabetes. Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC).

Mercedes Galindo Rubio
Sociedad Española de Diabetes (SED).
Enfermera. Educadora en Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de San Carlos. Madrid. España.

Ricardo Gómez-Huelgas
Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).
UGC de Medicina Interna. Hospital Regional Universitario de Málaga. España.

Fernando Gómez-Peralta
Sociedad Española de Diabetes (SED).
Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital General de Segovia. España.

Noemí González Pérez de Villar
Grupo de trabajo de Diabetes. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN).
Unidad de Diabetes. Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Paloma Oliver Sáez
Comisión de Pruebas de Laboratorio en el Lugar de Asistencia (POCT). Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC^{ML}).
Unidad de POCT. Sección de Calidad. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Verónica Perea Castilla
Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE). Sociedad Española de Diabetes (SED).
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Mútua Terrassa. España.

Purificación Ros Pérez
Sociedad Española de Diabetes (SED).
Coordinadora de la Unidad de Diabetes y Endocrinología pediátrica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid. España.

Monografías del Comité de Comunicación de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

Comité de Comunicación
Esther Barba Serrano
Francisco Antonio Bernabeu Andreu
M.ª del Mar Calvo Malvar
M.ª del Patrocinio Chueca Rodríguez *(Presidenta)*
Roser Ferrer Costa
Laura Fueyo Ramírez
José Manuel González de Buitrago
José Carlos González Domínguez
Juan Robles Bauzá

Índice de autores 5

Abreviaturas 11

Capítulo 1. INTRODUCCIÓN 13

Capítulo 2. OBJETO Y CAMPO DE APLICACIÓN 15

Capítulo 3. CRIBADO Y DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES MELLITUS 16
1 Cribado de la diabetes mellitus 17
2 Diagnóstico de la diabetes mellitus 17

Capítulo 4. VALORACIÓN DEL CONTROL GLUCÉMICO EN LA DIABETES MELLITUS 20
1 Relación entre el control glucémico y las complicaciones de la diabetes mellitus 20
2 Variabilidad glucémica e hiperglucemia posprandial 20
3 Contribución de la variabilidad glucémica y la hiperglucemia posprandial al control global 21
4 Implicaciones de la variabilidad glucémica: fisiopatología 22
5 La hiperglucemia posprandial en el contexto de la variabilidad glucémica 23
6 Variabilidad glucémica y riesgo de hipoglucemia 23
7 Métodos de medida de la variabilidad glucémica 23
8 Variabilidad de la HbA1c y complicaciones crónicas 24

Capítulo 5. DETERMINACIÓN ANALÍTICA DE GLUCOSA Y HbA1c 25
1 Glucosa 27
1.1 Medición de la glucosa en el laboratorio clínico 28
1.1.1 Utilidad clínica 28

1.1.2 Especificaciones de calidad y otros requerimientos 28
1.1.3 Métodos analíticos y equipos 29
1.1.4 Prestaciones analíticas 29
1.2 Medición de la glucosa como POCT 29
1.2.1 Utilidad clínica 29
1.2.2 Especificaciones de calidad y otros requerimientos 30
1.2.3 Métodos analíticos y equipos 32
1.2.4 Prestaciones analíticas 33
2 HbA1c 34
2.1 Medición de la HbA1c en el laboratorio clínico 35
2.1.1 Utilidad clínica 35
2.1.2 Especificaciones de calidad y otros requerimientos 36
2.1.3 Métodos analíticos y equipos 37
2.1.4 Prestaciones analíticas 38
2.2 Medición de la HbA1c como POCT 39
2.2.1 Utilidad clínica 39
2.2.2 Especificaciones de calidad y otros requerimientos 39
2.2.3 Métodos analíticos y equipos 40
2.2.4 Prestaciones analíticas 40
3 Discrepancia en los resultados de glucemia y HbA1c 40

Capítulo 6. MEDICIÓN DE GLUCOSA Y HbA1c EN DIFERENTES ENTORNOS CLÍNICOS 42
1 Atención en Pediatría y Neonatología 44
1.1 Medición de la glucosa 44
1.2 Medición de la HbA1c 44
2 Atención Primaria 46
2.1 Medición de la glucosa 46
2.2 Medición de la HbA1c 47
3 Atención hospitalaria 48
3.1 Consultas externas 48
3.2 Hospital de día 50
3.3 Planta de hospitalización 50
3.4 Atención en servicios de urgencias 52
3.4.1 Medición de la glucosa 52
3.4.2 Medición de la HbA1c 53
3.5 Atención en cuidados críticos 55
3.5.1 Medición de la glucosa 56
3.5.2 Medición de la HbA1c 57
4 Atención en obstetricia 58
4.1 Medición de la glucosa 58

4.2 Medición de la HbA1c 60
5 Atención en farmacia comunitaria 62

Capítulo 7. CONCLUSIONES 64

Capítulo 8. BIBLIOGRAFÍA 67

ADA:	*American Diabetes Association*
AGA:	Alteración de la glucosa en ayunas
ATG:	Tolerancia a la glucosa alterada
BG:	Brecha glucémica
CV:	Coeficiente de variación
DCCT:	*Diabetes Control and Complications Trial*
DE:	Desviación estándar
DM:	Diabetes mellitus
DMG:	Diabetes mellitus gestacional
DMPG:	Diabetes mellitus pregestacional
DM1:	Diabetes mellitus tipo 1
DM2:	Diabetes mellitus tipo 2
GBA:	Glucosa basal alterada
GDH:	Glucosa deshidrogenasa
GOX:	Glucosa oxidasa
GPA:	Glucosa plasmática en ayunas
GP2h:	Glucosa plasmática de 2 horas
HPP:	Hiperglucemia posprandial
IDF:	*International Diabetes Federation*
IFCC:	*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*
IL:	Índice de labilidad
MAGC:	Monitorización ambulatoria de la glucemia capilar
MAGE:	*Mean amplitude of the largest glycaemic excursions*
MCG:	Monitorización continua de glucosa
MDD:	Media de las diferencias diarias
MGC:	Monitorización de la glucemia capilar
NDDP:	*National Diabetes Data Group*

NGSP: *National Standarization Glycohemoglobin Program*
OMS: Organización Mundial de la Salud
POCT: *Point-of-Care Testing*
SHR: *Stress Hyperglycemia Ratio*
SOG: Sobrecarga oral deglucosa
SUH: Servicios de urgencia hospitalarios
TERO: Tiempo en rango objetivo
UKPDS: *United Kingdom Prospective Diabetes Study*
VG: Variabilidad glucémica

Capítulo 1
INTRODUCCIÓN

Paloma Oliver Sáez
Fernando Gómez-Peralta

En el término diabetes mellitus (DM) incluimos a un grupo de enfermedades caracterizadas por hiperglucemia crónica. A pesar de su heterogeneidad, los pacientes con cualquier forma de DM están en riesgo de desarrollar complicaciones crónicas. Es necesario, por tanto, realizar un diagnóstico precoz e identificar la intensidad de la alteración metabólica regularmente. En todo ello, las exploraciones analíticas juegan un papel crucial.

Para la valoración del control glucémico, las determinaciones más habituales son la medición de glucosa y hemoglobina glicada (HbA1c). Éstas pueden llevarse a cabo en el laboratorio clínico o en el lugar de asistencia del paciente como *Point-of-Care Testing* (POCT).

Por otra parte, las personas con DM son diversas, así como su tipo de DM, situación evolutiva y entorno clínico. Todo ello puede plantear múltiples dudas como:

- ¿Cuándo se debe solicitar una determinación de glucosa o HbA1c al laboratorio clínico y cuándo se puede hacer como POCT?
- ¿Con qué periodicidad se deben hacer las mediciones?
- ¿Cómo se deberían interpretar los resultados en cada caso?
- ¿Los resultados son intercambiables entre los equipos POCT y también respecto al laboratorio clínico?
- ¿De qué modo habría que plantear el aseguramiento de la calidad?
- ¿Debe existir una estructura constituida por diferentes profesionales en las pruebas realizadas como POCT?
- ¿Cómo debemos proceder según el tipo de paciente y la unidad asistencial?
- ¿Cuál es la posible utilidad de los sistemas POCT para la detección oportunista de DM y de situaciones de hiperglucemia transitoria?

En el momento actual, aún existe mucha heterogeneidad en todos estos aspectos y por tanto la necesidad de tener una visión global de la actividad asistencial respecto a estas magnitudes analíticas. Por todo ello, nos planteamos elaborar un documento de consenso que contara con la participación de diversas sociedades científicas como representación de los diferentes profesionales que intervienen en la asistencia de estos pacientes.

Capítulo 2

OBJETO Y CAMPO DE APLICACIÓN

Paloma Oliver Sáez
Fernando Gómez-Peralta

Los objetivos de este documento son:

- Describir la utilidad clínica de la medición de glucosa y HbA1c en el cribado, diagnóstico y control glucémico de la DM.
- Diferenciar la medición en el laboratorio clínico y como POCT, dentro del entorno profesional. En este documento no se considerarán los sistemas de monitorización continua.
- Detallar cómo deben manejarse estas pruebas en diferentes entornos clínicos: pediatría y neonatología, atención primaria, atención hospitalaria, obstetricia y farmacia comunitaria.

Con todo ello, se persigue poder ofrecer una información útil y práctica que pueda contribuir a mejorar la asistencia de los pacientes.

Capítulo 3

CRIBADO Y DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES MELLITUS

Fernando Gómez-Peralta
Noemí González Pérez de Villar

La DM se clasifica generalmente de acuerdo con sus diferencias patogénicas, siendo sus dos tipos principales: DM tipo 1 (DM1), causada por una destrucción mediada por el sistema inmunitario de las células β pancreáticas y DM tipo 2 (DM2), debida a una combinación de resistencia a la insulina y fallo de las células β, entre otros factores[1]. La DM2 representa más del 90% de los casos de DM en adultos[2]. Además de estos dos tipos de DM permanente, la DM gestacional (DMG) es el siguiente tipo en frecuencia. En este caso, se trata de una DM transitoria relacionada con los cambios hormonales y metabólicos aparecidos en la gestación. Hasta un 12% de los casos, dependiendo de la estrategia diagnóstica empleada, presentará DMG en el transcurso del embarazo[3].

En general, la DM puede diagnosticarse según los criterios de[1]:

- Glucosa en plasma, ya sea la glucosa plasmática en ayunas (GPA) o la glucosa plasmática de 2 horas (GP2h) durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (SOG).
- HbA1c.

La concordancia entre las pruebas de GPA y GP2h es imperfecta, como lo es la concordancia entre la concentración de la HbA1c y cualquiera de las pruebas basadas en la determinación de la glucosa. Numerosos estudios han confirmado que el valor GP2h tiene una mayor sensibilidad diagnóstica, pero también se trata de una prueba más costosa y compleja[1].

1 Cribado de la diabetes mellitus

Se debe considerar la detección de DM2 en adultos asintomáticos con una evaluación clínica de factores de riesgo o mediante el uso de herramientas validadas[1]. Con la GPA, GP2h y HbA1c pueden obtenerse resultados de normalidad, diagnósticos de DM o cifras que se sitúan entre ambos. Estos últimos indican una mayor probabilidad que la población general de progresar hacia el diagnóstico de DM y sitúan a esa persona en lo que previamente se conocía como una categoría de riesgo y actualmente la *American Diabetes Association* (ADA) denomina prediabetes.

En concreto, se consideran tres circunstancias:

- Alteración de la glucosa en ayunas (AGA), si GPA>100 y <126 mg/dL.
- Tolerancia a la glucosa alterada (ATG), si GP2h>140 y <200 mg/dL.
- HbA1c ≥5,7% y <6,5%.

Los criterios propuestos por la ADA para el cribado se resumen en la **tabla 1**[1].

2 Diagnóstico de la diabetes mellitus

Los criterios de diagnóstico propuestos por la ADA se resumen en la **tabla 2**[1].

Tabla 1. Criterios para el cribado de diabetes o prediabetes en adultos asintomáticos ADA 2018.

1. Las pruebas de cribado deben considerarse en adultos con sobrepeso u obesidad (IMC ≥ 25 Kg/m^2) con uno o más de los siguientes factores de riesgo:
   - Pariente de primer grado con diabetes.
   - Raza/origen étnico de alto riesgo (por ejemplo, afroamericano, latino).
   - Historia de enfermedad cardiovascular.
   - Hipertensión (≥140/90 mmHg o tratamiento para la hipertensión).
   - Colesterol HDL < 35 mg/dL y/o triglicéridos > 250 mg/dL.
   - Mujeres con síndrome de ovario poliquístico.
   - Inactividad física.
   - Otras afecciones clínicas asociadas con la resistencia a la insulina (por ejemplo, obesidad severa, acantosis nigricans).
2. Los pacientes con prediabetes (AGA, ATG o HbA1c > 5,7%) deben realizar una evaluación anualmente.
3. Las mujeres que fueron diagnosticadas con DMG deben llevar a cabo una evaluación al menos cada 3 años durante toda la vida.
4. Para todas las demás personas, el cribado debe comenzar a los 45 años.
5. Si los resultados son normales, la prueba debe repetirse como mínimo cada 3 años, con la consideración de aumentar la frecuencia de las pruebas dependiendo de los resultados iniciales y el estado del riesgo.

AGA: alteración de la glucosa en ayunas; ATG: tolerancia a la glucosa alterada; DMG: diabetes mellitus gestacional.

Tabla 2. Criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus ADA 2018.

GPA ≥ 126 mg/dL

El ayuno se define como ausencia de ingesta calórica mínima de 8 horas.*

ó

GP2h ≥ 200 mg/dL durante SOG

La prueba debe realizarse según lo descrito por la OMS, que utiliza una carga de glucosa que contiene el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.*

ó

HbA1c ≥ 6,5 %

La prueba debe realizarse en un laboratorio utilizando un método con certificado NGSP y estandarizado para el ensayo DCCT.*

ó

En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica, una glucosa en plasma aleatoria ≥ 200 mg/dL.

* En ausencia de hiperglucemia inequívoca, los resultados deben confirmarse mediante pruebas repetidas.

GPA: glucosa plasmática en ayunas; GP2h: glucosa plasmática de 2 horas durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (SOG); OMS: Organización Mundial de la Salud; NGSP: *National Standarization Glycohemoglobin Program*; DCCT: *Diabetes Control and Complications Trial.*

Capítulo 4

VALORACIÓN DEL CONTROL GLUCÉMICO EN LA DIABETES MELLITUS

Fernando Gómez-Peralta
Noemí González Pérez de Villar

1 Relación entre el control glucémico y las complicaciones de la diabetes mellitus

Numerosos estudios epidemiológicos han descrito la relación entre la DM y sus complicaciones crónicas microangiopáticas[4,5]. Asimismo, estudios de intervención han demostrado que la mejoría del control glucémico reduce el riesgo de desarrollar complicaciones crónicas microangiopáticas[6], como la nefropatía[7], la neuropatía[8], la retinopatía[9] y las macrovasculares[10].

2 Variabilidad glucémica e hiperglucemia posprandial

La variabilidad glucémica (VG) es una medida que cuantifica la frecuencia e intensidad de las fluctuaciones de las concentraciones de glucemia sanguínea y puede contribuir a describir el control glucémico de forma adicional a la información aportada por los métodos clásicos para su valoración (glucosa y HbA1c)[11].

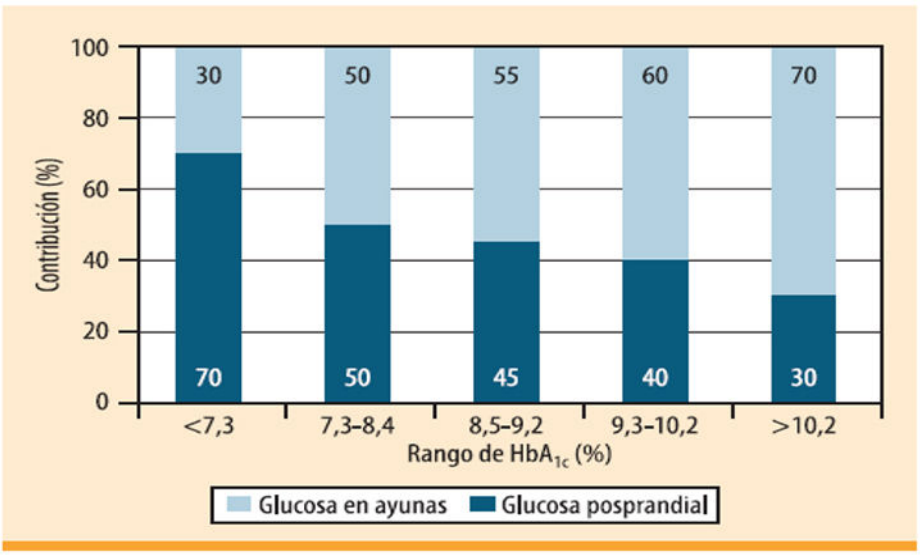
Por otro lado, la hiperglucemia posprandial (HPP) es uno de los componentes principales de la VG. En personas con una tolerancia normal a la glucosa, los niveles de glucosa no superan habitualmente los 140 mg/dL y recuperan los valores preprandiales en 2-3 horas. Cuando esto no sucede, hablamos de HPP. La *International Diabetes Federation* (IDF) y otras organizaciones definen la tolerancia normal a la glucosa como una GP2h < 140 mg/dL, después de una SOG[12]. Esta referencia temporal es la utilizada habitualmente para la medición de la HPP, aunque el pico puede producirse entre 1 y 4 horas tras la ingesta. La ADA ha sugerido que, en general, una medición de la glucosa plasmática a las 2 horas tras el inicio de una comida es práctica,

habitualmente se aproxima al valor pico en pacientes con diabetes y aporta una valoración razonable de la HPP[13].

3 Contribución de la variabilidad glucémica y la hiperglucemia posprandial al control global

La contribución de la GPA y la HPP al control glucémico global diurno es diferente dependiendo del nivel de la HbA1c (**Figura 1**)[14]. La contribución de la HPP se incrementa cuanto menor es el nivel de HbA1c. Así, en pacientes con HbA1c entre el 7,3 y el 8,4%, la HPP contribuye en más del 50% a la hiperglucemia diurna total.

Figura 1. Contribución relativa en porcentaje de la hiperglucemia en ayunas y posprandial a la hiperglucemia diurna total dependiendo del control glucémico medido mediante la HbA1c.



Adaptada de Monnier *et al*.

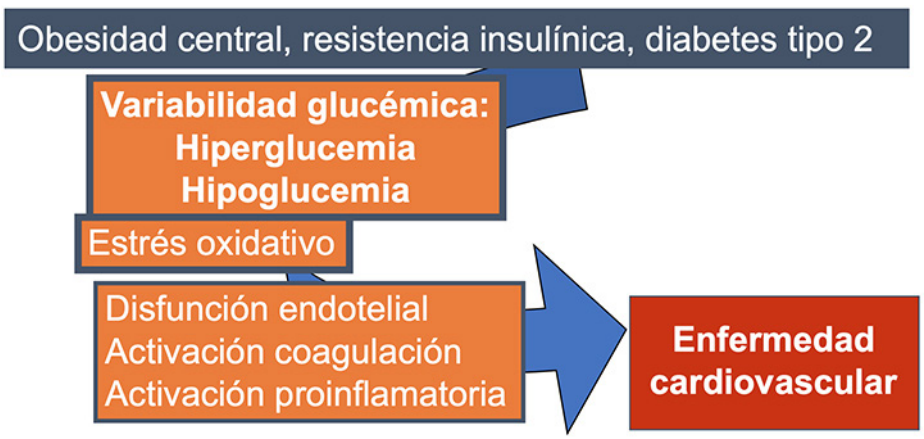
No está probado, sin embargo, que la VG *per se* se asocie con un aumento en la HbA1c de forma independiente de la glucemia media. En este sentido, los datos en DM1 y DM2 son contradictorios, ya que sólo en algún estudio en DM1 y, de forma muy modesta, se ha descrito esta influencia[15,16].

4 Implicaciones de la variabilidad glucémica: fisiopatología

Diferentes estudios han demostrado que las complicaciones asociadas a la DM se deben, en gran medida, a la disglucemia. En este concepto se incluyen actualmente no sólo la hiperglucemia mantenida, sino también las fluctuaciones agudas de la glucemia[17].

El estrés oxidativo se sitúa como un mediador fundamental en el incremento del riesgo, especialmente de complicaciones cardiovasculares (**Figura 2**). Monnier *et al.* mostraron que la VG incrementa el estrés oxidativo en pacientes con DM2 y podría ser incluso más perjudicial que la hiperglucemia sostenida[18]. La VG, determinada como la desviación estándar de la concentración de la glucosa, es también un predictor independiente de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos y de mortalidad hospitalaria[19,20].

Figura 2. Modelo de mecanismos implicados en el desarrollo de complicaciones de la diabetes con el papel asignado a la variabilidad glucémica.



Sin embargo, todavía no ha sido posible confirmar un papel independiente y cuantitativamente relevante de la VG en el desarrollo de complicaciones en la DM en estudios prospectivos de intervención.

5 La hiperglucemia posprandial en el contexto de la variabilidad glucémica

Como se ha descrito previamente, la HPP es un fenómeno temprano en la historia natural de la DM2, precediendo a la hiperglucemia en ayunas[17]. La hiperglucemia y la hiperlipemia posprandiales (estado posprandial) causan alteraciones consideradas aterogénicas como la oxidación del colesterol LDL, alteración de la función endotelial, activación de la coagulación (estado protrombótico), aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias (estado proinflamatorio) y estrés oxidativo[21].
En varios estudios epidemiológicos se observa una asociación entre la HPP y el riesgo de enfermedad cardiovascular[21].

6 Variabilidad glucémica y riesgo de hipoglucemia

Posiblemente el aspecto clínico más claramente confirmado experimentalmente es la relación entre la VG y el riesgo de hipoglucemia. El estudio DOVES (*Diabetes Outcomes in Veterans Study*) en pacientes con DM2 tratados con insulina indicó que el riesgo de hipoglucemia era mayor cuando la media de la glucosa era menor, pero también cuando la VG era elevada[22].
En un ensayo clínico aleatorizado comparando el tratamiento con bombas implantables de insulina frente a múltiples inyecciones diarias de insulina en sujetos con DM2, la reducción de la VG conseguida por el primer método condujo a una reducción significativa en la incidencia de hipoglucemia[23].
Nuevamente Monnier *et al.*, mostraron de forma muy interesante que la VG podría influir en el riesgo de hipoglucemia de forma independiente del tipo de tratamiento empleado y del control glucémico global[24].

7 Métodos de medida de la variabilidad glucémica

Para obtener información, se puede emplear la monitorización ambulatoria de la glucemia capilar (MAGC) o los sistemas de monitorización continua de glucosa (MCG).
En el caso de la MAGC, la frecuencia mínima de controles para describir fluctuaciones representativas de la VG debería incluir determinaciones preprandiales y posprandiales (4-8/día). Los glucómetros actuales disponen de

memoria para almacenar los resultados y muchos de ellos permiten analizar los datos que describen la VG, bien directamente o mediante la descarga de la memoria y análisis con un software específico.
Los sistemas de MCG aportan muchísima más información y, además, presentan de forma gráfica y estadística los datos específicos de VG. Sin embargo, estos sistemas no son objeto del presente documento.
En cuanto a las variables principales para describir la VG obtenida, pueden utilizarse[25]:

- Desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV = DE/media x 100). Se considera DM estable cuando el CV es inferior al 36%[26].
- Valor M, que es una medida de la distancia a la que se encuentra un valor de glucosa dado en relación con un valor estándar arbitrario de 120 mg/dL[27].
- *Mean amplitude of the largest glycaemic excursions* (MAGE), descrito en 1970 por Service *et al.*, que cuantifica sólo fluctuaciones que exceden una DE[28].
- Media de las diferencias diarias (MDD), que es el resultado de la media de las diferencias de muestras de glucosa cada cinco minutos durante 48 horas y las obtenidas al día siguiente[29].
- Índice de labilidad (IL), que requiere al menos cuatro glucemias capilares/día durante cuatro semanas. Se calcula como la suma de todos los cuadrados de las diferencias en lecturas de glucosa consecutivas divididas por el intervalo de tiempo entre las lecturas[30].

8 Variabilidad de la HbA1c y complicaciones crónicas

La variabilidad a lo largo del tiempo de la HbA1c se ha relacionado con complicaciones micro y macrovasculares de la DM2[31,32], así como con la mortalidad[33]. Dada la naturaleza observacional de estos estudios, es preciso añadir nueva evidencia científica mediante estudios de intervención para confirmar estos hallazgos.

DETERMINACIÓN ANALÍTICA DE GLUCOSA Y HbA1c

Paloma Oliver Sáez
Roser Ferrer Costa

En general, antes de considerar cualquier aspecto relacionado con la medición de una magnitud biológica, es importante conocer en detalle el tipo de paciente y el entorno clínico concreto donde se plantea llevarse a cabo. De este modo, se puede valorar qué magnitudes pueden tener interés y su utilidad clínica en cada escenario: cribado, diagnóstico, monitorización, etc. (Figura 3).

Figura 3. Evaluación de la pertinencia de la incorporación en el laboratorio clínico o en la red de POCT.

En función de la magnitud biológica y su utilidad clínica, deben establecerse las especificaciones de calidad y otros requerimientos relevantes. Éstos deben estar relacionados con todas las fases del proceso global de laboratorio clínico: preanalítica, analítica y postanalítica[34].

Una vez seleccionadas las especificaciones de calidad más adecuadas para cada magnitud biológica, de acuerdo con su utilidad clínica prevista, hay que conocer la metodología y los procedimientos de medida disponibles y valorar sus prestaciones analíticas, de modo que permitan cumplir con las especificaciones y requerimientos establecidos previamente.

Finalmente, es necesario conocer la información relacionada con la actividad de cada unidad asistencial, el manejo clínico de los pacientes o qué actuaciones se emprenderían de acuerdo con los resultados analíticos, para valorar adecuadamente la pertinencia de la incorporación de la medición en el laboratorio clínico o en la red de POCT.

A su vez, desde el momento que está disponible la medición de una magnitud biológica en la práctica habitual, deben monitorizarse los indicadores y todas las herramientas definidas dentro del sistema de mejora continua. De este modo, a lo largo del tiempo podrán detectarse áreas susceptibles de mejora o cambios que puedan producirse en la actividad de la unidad asistencial, que requieran acciones preventivas o correctivas.

En relación al POCT, se trata de pruebas de laboratorio en el lugar de asistencia del paciente, es decir, aquellas magnitudes biológicas que se miden en un entorno próximo a él y que habitualmente son realizadas por personal ajeno al laboratorio. Las condiciones clínicas de los pacientes, su ubicación en la unidad asistencial respecto al laboratorio o el régimen terapéutico pueden requerir que las mediciones de algunas magnitudes se necesiten en un momento determinado con un tiempo de respuesta corto, de forma que permitan tomar decisiones terapéuticas rápidas. Esto tiene una especial importancia en las áreas de cuidados de pacientes críticos, urgencias, consultas de pacientes crónicos, en poblaciones con difícil acceso a los servicios sanitarios o en los casos en los que no se pueda garantizar el cumplimiento de unas condiciones preanalíticas adecuadas para efectuar las pruebas solicitadas[34].

La implantación de POCT debe entenderse como un proyecto en el que han de integrarse personas de diversas áreas que permitan garantizar su desarrollo. De acuerdo con las guías nacionales e internacionales, deberá designarse dentro de la institución un grupo multidisciplinar liderado por el laboratorio clínico denominado Comité de POCT[34-43]. Desde este Comité, se llevarán a cabo funciones técnicas y organizativas, muchas de las cuales están contempladas en la norma ISO 22870[44], que incluye los requerimien-

tos específicos de POCT en conjunción con la ISO 15189[45] aplicada al laboratorio clínico. Entre sus posibles tareas figuran:

- Evaluar la necesidad de implantar POCT en un área determinada.
- Seleccionar los métodos e instrumentación adecuados, que deben ser evaluados previamente para asegurar la intercambiabilidad de los resultados entre ellos y también respecto al laboratorio.
- Llevar a cabo la conectividad de los equipos para que se puedan monitorizar desde el laboratorio y los resultados se integren en la historia clínica del paciente.
- Desarrollar un programa de aseguramiento de la calidad.
- Diseñar un programa de formación inicial y continuada del personal responsable de los equipos.
- Identificar las causas potenciales de error y emplear indicadores efectivos dirigidos a mejorar la seguridad del paciente.

En este documento y de acuerdo al esquema de la figura 3, se revisará la medición de la glucosa y HbA1c realizadas en el laboratorio y como POCT, considerando algunos apartados comunes y otros particulares según el lugar de medición.

1 Glucosa

La glucosa (masa molar =180,2 g/mol) es una aldohexosa que constituye la principal fuente de energía para la célula. Es la única fuente de energía para el cerebro y el sistema nervioso. Debe mantenerse a unas concentraciones relativamente constantes en la sangre. Los tejidos que disponen de enzimas para la síntesis de la glucosa son el hígado y los riñones.

Las concentraciones de glucosa son mayores en el plasma que en la sangre total debido a que el contenido de agua y, por tanto, la concentración de glucosa es mayor en plasma que en los eritrocitos. Así, la hipertrigliceridemia y la hiperproteinemia disminuyen la concentración de agua en la muestra de sangre, que puede conducir a la obtención de resultados de glucosa falsamente disminuidos. Por otra parte, la glucosa es mayor en sangre arterial que en capilar y mayor en capilar que en venosa debido a la tasa de consumo de glucosa en los tejidos[46].

1.1 Medición de la glucosa en el laboratorio clínico

Se puede medir en distintos tipos de especímenes: suero, plasma, sangre, orina y líquidos biológicos.

1.1.1 Utilidad clínica

La medición en los métodos empleados en el laboratorio puede utilizarse como cribado, diagnóstico o monitorización, de acuerdo con los criterios descritos previamente.

1.1.2 Especificaciones de calidad y otros requerimientos

Según la conferencia estratégica de Milán[47,48], para cualquier magnitud biológica se consideran tres modelos:

- Modelo 1. Basado en el efecto de la prestación analítica sobre los resultados clínicos.
- Modelo 2. Basado en los componentes de variación biológica de la magnitud medida.
- Modelo 3. Basado en el estado del arte.

El laboratorio clínico debe seleccionar el más adecuado para cada magnitud biológica. En general, los criterios basados en variación biológica son los más ampliamente utilizados para imprecisión, error sistemático y error total[49]. Como orientación, los criterios de variación biológica deseables se describen en la tabla 3.

Tabla 3. Especificaciones de calidad basadas en criterios de variación biológica deseable para la glucosa en plasma y en suero.

	Imprecisión (CV; %)	**Error sistemático (ES; %)**	**Error total (ET; %)**
Glucosa en plasma	2,25	1,84	5,55
Glucosa en suero	2,80	2,34	6,96

1.1.3 Métodos analíticos y equipos

Los más utilizados son los enzimáticos basados en la hexoquinasa, glucosa oxidasa o glucosa deshidrogenasa. Son rápidos y automatizables, por lo que se encuentran disponibles en general en todos los autoanalizadores de los laboratorios clínicos.

1.1.4 Prestaciones analíticas

Antes de incorporar un nuevo método analítico en la práctica clínica habitual, es importante evaluar sus prestaciones, con el fin de conocer si cumplen las especificaciones y los requerimientos establecidos previamente. Para ello, el laboratorio debe llevar a cabo una evaluación de las características que procedan en cada caso (imprecisión, exactitud, linealidad, límite de detección y cuantificación, intercambiabilidad de resultados, etc.).

1.2 Medición de la glucosa como POCT

1.2.1 Utilidad clínica

En general, debido a las prestaciones analíticas de los dispositivos POCT para la medición de glucosa, no se considera que puedan ser aún una herramienta de diagnóstico de DM. Sin embargo, la utilización de los glucómetros está ampliamente extendida, siendo los propios pacientes los que llevan a cabo la mayor parte de las mediciones de glucosa que precisan para el manejo adecuado de su enfermedad.

Por tanto, las indicaciones para la medición en glucómetros son:

- Monitorización de la glucemia.
- Prevención y detección de la hipoglucemia.
- Adaptarse a cambios en el estilo de vida.
- Determinar la necesidad para iniciar el tratamiento con insulina en diabetes gestacional.

El empleo de la medición como POCT está indicado en pacientes con y sin DM en hospitalización, unidades de cuidados críticos, neonatos, etc. En estos entornos pueden utilizarse también otros equipos como los gasómetros

u otros analizadores de bioquímica POCT sencillos para llevar a cabo estas determinaciones.

1.2.2 Especificaciones de calidad y otros requerimientos

Las especificaciones de calidad para los glucómetros han ido evolucionando a lo largo del tiempo, como indica la **tabla 4**[50]. El laboratorio clínico debe seleccionar las que considere más adecuadas según el uso clínico previsto y monitorizar su cumplimiento periódicamente una vez que se incorpore el dispositivo a la práctica asistencial[51].

Tabla 4. Especificaciones de calidad para los glucómetros desde 1987 hasta 2013.

Guía / Año	Criterios	Otros criterios
American Diabetes Association / 1987	10% Error total	
American Diabetes Association / 1996	5% Error total	
ISO 15107:2003	Al menos el 95% de los resultados: ±15 mg/dL si glucosa<75 mg/dL ±20% si glucosa ≥75 mg/dL	
National Academy Clinical Biochemists / 2011	Al menos el 95% de los resultados: ±15 mg/dL si glucosa<100 mg/dL ±15% si glucosa ≥100 mg/dL	
ISO 15197:2013	Al menos el 95% de los resultados: ±15 mg/dL si glucosa<100 mg/dL ±15% si glucosa ≥100 mg/dL	99% zonas A y B en el diagrama de Parkes
CLSI POCT12-A3 / 2013	Al menos el 95% de los resultados: ±12 mg/dL si glucosa<100 mg/dL ±12,5% si glucosa ≥100 mg/dL	≤2% de los resultados superando los criterios ISO 15197:2003

Otras características de los glucómetros que también es importante considerar se describen en la **tabla 5**[52]. En POCT, la conectividad de los equipos es un aspecto crucial. Permite que toda la información de cada uno de ellos se gestione en un único software de POCT situado en el laboratorio y éste a su vez se comunique con el sistema de información del laboratorio. De este modo, desde el laboratorio se puede monitorizar el estado de cada

uno de los glucómetros, los resultados del control de calidad, identificar si tienen alguna incidencia para poder emprender la acción correctiva más adecuada, incorporar los resultados de los pacientes en su historia clínica, gestionar que sólo el personal formado pueda realizar las mediciones, establecer y monitorizar indicadores para el sistema de mejora continua, etc. Todo ello es fundamental para llevar a cabo un uso adecuado de este tipo de mediciones, especialmente cuando se dispone de un número elevado de dispositivos POCT, como suele ser el caso de los glucómetros.

Tabla 5. Otros requerimientos para el uso de glucómetros.

• No deben permitir el análisis de muestras de pacientes si no se ha procesado el control de calidad o el resultado de éste no es aceptable.
• Imposibilidad de ser manejados por personal no formado o cualificado.
• Incapacidad para procesar muestras con tiras reactivas caducadas.
• Tiras reactivas diseñadas para detectar la aplicación de una muestra inadecuada.
• Reducción de los interferentes conocidos.
• Capacidad de realizar una corrección según el hematocrito.
• Software de manejo robusto para gestionar adecuadamente los resultados de los pacientes y del control de calidad.
• Conectividad que permita la comunicación con el software de gestión de POCT y el sistema de información de laboratorio.

En la actualidad, existe en general una preocupante heterogeneidad en las mediciones de glucosa. Es habitual que los dispositivos de glucemia capilar que se emplean en el entorno profesional no dispongan de conectividad. Los resultados obtenidos no suelen quedar registrados en la historia clínica de los pacientes, lo cual genera una ausencia de información que es relevante para los profesionales sanitarios y los propios pacientes, dado que a partir de estos resultados se emprenden acciones clínicas. A su vez, también es frecuente la realización de mediciones repetidas innecesariamente por diferentes vías. A modo de ejemplo, a un paciente ingresado en una unidad de cuidados críticos, se le puede efectuar la medición de la glucemia como POCT en un glucómetro, a su vez obtener el resultado de la glucosa al medir

la gasometría en un equipo POCT situado también en la propia unidad y de nuevo recibir un resultado de glucosa en la petición realizada al laboratorio. Esta situación se hace aún más compleja cuando el paciente se traslada de un escenario clínico a otro durante el proceso asistencial. En este sentido, es importante revisar las indicaciones de esta medición en cada caso para obtener sólo la información necesaria para el manejo clínico del paciente. Se debe evitar el resto de las determinaciones analíticas que son innecesarias y que pueden además contribuir negativamente generando confusión y posibles acciones inadecuadas, un mayor número de extracciones de sangre y el impacto que conlleva, mayor coste sanitario, etc. De nuevo para ayudar a reconducir todo esto y llevar a cabo un uso adecuado de las pruebas diagnósticas, la conectividad de todos estos equipos es una herramienta clave y debería ser un requerimiento indispensable.

1.2.3 Métodos analíticos y equipos

Es importante acceder a una información detallada acerca de los equipos POCT disponibles para realizar la medición analítica de glucosa. La Comisión de Pruebas de Laboratorio en el Lugar de Asistencia (POCT) de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC^{ML}) desarrolló en 2017 una herramienta denominada POCT ONLINE[53], donde se puede consultar información sobre instrumentos de POCT relacionados con más de 300 magnitudes biológicas. Una vez obtenida esta información, es crucial conocer el método empleado en cada caso, así como las prestaciones analíticas y otras características que presente cada instrumento.

La metodología empleada más frecuentemente para los glucómetros está basada en:

- Glucosa oxidasa (GOX; técnica fotométrica amperométrica).
- Glucosa deshidrogenasa (GDH), en la que los nuevos glucómetros utilizan como enzima la quinoproteína GDH, trazable a hexoquinasa y con una menor sensibilidad al oxígeno ambiental e interferencia electroquímica. Sin embargo, esta enzima ha introducido una situación nueva, como es la interferencia con determinados fármacos como el ácido ascórbico y el acetaminofeno, entre otros. Así, la presencia de altas dosis de ácido ascórbico puede producir unos resultados de glucosa falsamente bajos. El acetaminofeno, en concentraciones terapéuticas, puede interferir con los resultados

en las mediciones de glucosa (más bajos en GOX y más altos con técnicas GDH).

En estos equipos se puede procesar sangre capilar, venosa y arterial, aunque es importante recordar que la glucosa en plasma tiene una mayor concentración que en sangre y que la *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC) recomienda informar siempre la glucosa en plasma (glucosa en sangre x 1,11).

1.2.4 Prestaciones analíticas

Del mismo modo que en el laboratorio, es clave evaluar los dispositivos de POCT antes de utilizarlos en la actividad asistencial, con el fin de conocer si cumplen las especificaciones y requerimientos establecidos previamente. A su vez, es importante evaluar la intercambiabilidad de los resultados respecto a otros métodos que puedan ser empleados para la medición de glucosa en la asistencia de los pacientes. Además de consultar los estudios previamente publicados[54,55], que aportan una amplia información acerca de las prestaciones analíticas de cada modelo de equipo, se debe efectuar una evaluación de aquellas que se consideren relevantes según corresponda en cada centro sanitario.

Aunque los sistemas para la medición de la glucemia utilizados para el autocontrol no son objeto del presente documento, es importante tener en cuenta que han evolucionado en los últimos años hasta obtener métodos cada vez más seguros, fiables y exactos. Actualmente minimizan los posibles errores del usuario que tienen lugar con el uso de sistemas que evitan algunas de las interferencias más comunes como el hematocrito, maltosa, oxígeno, acetaminofeno, ácido ascórbico y ácido úrico. No obstante, del mismo modo que los dispositivos utilizados en el entorno profesional, los glucómetros empleados en el autocontrol también deben cumplir las especificaciones de calidad y los requerimientos establecidos por el laboratorio previamente. A su vez, debería también evaluarse la intercambiabilidad de los resultados respecto a otros modelos de glucómetros utilizados en el entorno profesional que puedan emplearse en la asistencia de los pacientes. Si se evalúa en relación con el método utilizado en el laboratorio, hay que tener en consideración si se trata del mismo tipo de espécimen (sangre capilar, venosa o arterial). Las diferencias observadas en los resultados en cada caso deberían estar relacionadas con un cambio en el estado de salud del paciente y no con la no

intercambiabilidad de resultados entre métodos analíticos. Finalmente, debería establecerse también un procedimiento de aseguramiento de la calidad una vez que el paciente comience a utilizar el glucómetro para garantizar la calidad de los resultados, la adecuación del procedimiento de medida, el correcto estado de las tiras reactivas, etc.

2 HbA1c

La HbA1 es la hemoglobina modificada por la adición de glucosa en el residuo N-terminal de las cadenas de globina alfa y beta de la HbA. La HbA1 está formada por tres componentes: HbA1a, HbA1b y HbA1c, siendo ésta última el principal componente (aproximadamente el 80%) de la HbA1.
La hemoglobina puede glicarse de manera no enzimática e irreversible por la glucosa intraeritocitaria en la valina N-terminal, en residuos de lisina y en otros grupos amino. Considerando esto y que la parte proteica de la hemoglobina está constituida por tetrámeros compuestos por dos cadenas alfa y dos cadenas beta, nos encontramos con una multitud de posibles formas glicadas. No obstante, entre un 70 y un 80% de las formas glicadas existentes en sangre presentan la cadena beta glicada únicamente en la valina N-terminal y a esta fracción la denominamos HbA1c[56]. La HbA1c se forma en dos pasos por la reacción no enzimática (reacción de Maillard) de la glucosa con el grupo N-terminal de la cadena beta de la hemoglobina más frecuente en adultos sanos (HbA). El primer paso consiste en la formación de una base de Schiff entre la hemoglobina y la glucosa (enlace aldimida), siendo un proceso reversible (hemoglobina lábil), mientras que el segundo paso consiste en un reordenamiento molecular de Amadori para constituir una forma estable (enlace cetoamina).
A mayores niveles de hiperglucemia, la glicación de otros residuos aminoacídicos como las lisinas de la cadena beta N-terminal o residuos de las cadenas alfa pueden tener lugar en grado variable[57].
La concentración de HbA1c en sangre será proporcional a la glucemia, dado que la concentración de glucosa intraeritocitaria depende únicamente de la glucemia. Por otro lado, esta reacción de glicación se produce a lo largo de toda la vida del hematíe (120 días) y, por tanto, la medición de HbA1c representa una medida integrada de la glucemia durante los dos a tres meses previos al análisis (con distinto peso específico de cada mes, el que más pondera es el último, que supone un 50% del valor).

2.1 Medición de la HbA1c en el laboratorio clínico

2.1.1 Utilidad clínica

La medición en los métodos empleados en el laboratorio puede utilizarse como cribado, diagnóstico o monitorización. La HbA1c ha sido incluida como un criterio de diagnóstico para DM por la ADA[1], la Asociación Europea para el estudio de Diabetes (EASD), la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y la Organización Mundial de la Salud (OMS)[58]. El punto de corte propuesto para este diagnóstico es 6,5% y se recomienda utilizar otra prueba diagnóstica para confirmarlo. Esta recomendación se basa en ciertas ventajas de su medición sobre la de glucosa, como la comodidad de no exigir ayuno al paciente y la menor variabilidad intraindividual comparada con medidas de GPA o GP2h.
Existen múltiples condiciones del paciente que pueden disminuir o elevar falsamente la HbA1c, tales como los procesos que producen una disminución de la vida media del eritrocito (anemias severas, enfermedades hemolíticas, anemia de células falciformes), algunas hemoglobinopatías, etc (**tabla 6**). Cuando no son congruentes los resultados de la HbA1c y los autocontroles de glucosa capilar, es especialmente importante considerar estos factores específicos del paciente.

Tabla 6. Causas que alteran la vida media del eritrocito y que repercuten en la HbA1c.

EFECTO	CAUSA	
↑ HbA1c	↓ Eritropoyesis	Ferropenia Déficit de vitamina B12 Déficit de eritropoyetina Supresión de médula ósea
	↓ Hemólisis	Esplenectomía Policitemia vera
↓ HbA1c	↑ Eritropoyesis	Administración de hierro, eritropoyetina o vitamina B12 Enfermedad hepática crónica
	↑ Hemólisis	Anemia hemolítica Esplenomegalia Artritis reumatoide Fármacos: antirretrovirales, ribavirina, dapsona

Algunas hemoglobinopatías pueden interferir en la glicación o conducir a alteraciones en la medición de la HbA1c debido a la interferencia con algunos procedimientos de medida. Una actualización de las posibles interferencias está recogida en www.ngsp.org/interf.asp[59]. Por tanto, en estos pacientes la determinación de HbA1c no debería ser utilizada para determinar el control glucémico[56].

Existen también diversas evidencias de la influencia de la edad[60] y la etnia en los niveles de HbA1c. Así, la raza afroamericana tiene unos niveles de HbA1c superiores a los blancos no hispanos, a pesar de tener cifras similares de glucosa en ayunas y tras SOG, sugiriéndose que su carga glucémica (sobre todo postprandial) podría ser mayor, aunque existe cierta controversia al respecto. No obstante, dado que la mayor glicación solo se produce en la hemoglobina y no en otras proteínas como la fructosamina y la albúmina, parece ser un defecto específico de la glicación de la hemoglobina. La asociación entre los niveles de HbA1c y el riesgo de complicaciones parece ser similar[61].

En cuanto a la influencia de la hemoglobina fetal, aspecto clave en la diabetes neonatal, la mayoría de los estudios, la IFCC y la NGSP defienden que no existe una interferencia significativa con los diferentes métodos analizados[62-64].

2.1.2 Especificaciones de calidad y otros requerimientos

En el caso de la HbA1c, las especificaciones de calidad deseables según la base de datos de variación biológica de la SEQC[ML 49] están incluidas en la tabla 7.

Tabla 7. Especificaciones de calidad basadas en criterios de variación biológica deseable para la HbA1c en sangre.

	Imprecisión (CV; %)	Error sistemático (ES; %)	Error total (ET; %)
HbA1c en sangre	0,93	1,50	3,02

Es importante que el método que se emplee permita la detección, como sucede en métodos de HPLC, o informe de la presencia de interferencia por variantes estructurales de la hemoglobina, hemoglobinas químicamente

modificadas (hemoglobina carbamilada, hemoglobina acetilada) o valores anómalos de hemoglobina fetal (HbF)[65].

2.1.3 Métodos analíticos y equipos

Debe utilizarse un método certificado por el *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) y estandarizado según las recomendaciones de la IFCC del año 2007. Por tanto, el resultado debe expresarse en unidades estandarizadas frente al NGSP en porcentaje y a la IFCC en mmol/mol[66].

Los métodos para la medición pueden ser en general de dos tipos:

- Los basados en la diferencia de carga molecular, como son los de cromatografía de intercambio iónico o electroforesis.
- Los basados en la diferencia estructural entre la HbA1c y la no glicada, como los inmunoanálisis, cromatografía de afinidad o espectrometría de masas.

Los métodos de referencia aprobados por la IFCC en julio de 2001 fueron dos métodos en los que se mide específicamente el residuo N-terminal glicado de la cadena beta. El principio es que, en un primer paso, la hemoglobina se divide en péptidos por un enzima proteolítico y, a continuación, el péptido N-terminal glicado y no glicado se miden por HPLC con detector de masas o electroforesis capilar[67].

Uno de los métodos más empleados en los laboratorios clínicos y que mejores resultados presenta en términos de imprecisión para la determinación de la HbA1c es el HPLC de intercambio catiónico. Se trata de un método rápido y que permite la visualización final de un cromatograma. La limitación más importante de este método es que se ve afectado por la presencia de variantes estructurales de la hemoglobina, ya que estas variantes y sus glicaciones propias pueden eluir a un tiempo de retención diferente o igual que el de la HbA1c, dando resultados inferiores o muy superiores a los esperados, respectivamente.

Los métodos inmunológicos de determinación de la HbA1c basados en la reacción antígeno-anticuerpo han experimentado, por otra parte, un importante desarrollo en los últimos años y presentan la gran ventaja de ser procesos completamente automatizables. Estos métodos emplean an-

ticuerpos que reconocen de forma específica los aminoácidos glicados del extremo N-terminal de la cadena beta de la hemoglobina, proporcionándonos una estimación de la concentración de HbA1c en la muestra. Por otra parte, la hemoglobina liberada de la muestra hemolizada es transformada en un derivado con un espectro de absorción característico que se mide bicromáticamente para obtener la hemoglobina total. El porcentaje de HbA1c se calcula a partir de las concentraciones de HbA1c y de hemoglobina total.

En los últimos años, se ha desarrollado un inmunoensayo en el que el anticuerpo monoclonal se une específicamente a los cuatro últimos aminoácidos de la HbA1c en el extremo N-terminal, lo que asegura una alta especificidad en la detección de la HbA1c. Además, esta característica hace que el ensayo no se vea afectado por la presencia de la gran mayoría de variantes estructurales de la hemoglobina, ya que hay muy pocas que presenten cambios de aminoácidos en esta posición terminal y las que los presentan son poco comunes. Por tanto, en muestras de pacientes con variantes estructurales de hemoglobina en la cadena beta, se esperaría que los resultados de HbA1c obtenidos por estos dos métodos analíticos fueran diferentes, siendo más ventajoso el inmunoensayo, ya que es capaz de detectar también las formas N-glicadas en la valina terminal de la mayoría de variantes[68]. Esto es actualmente controvertido en el caso de pacientes homozigotos.

La mayoría de métodos de HPLC de intercambio catiónico no tienen interferencias por la fracción lábil, las acetilaciones ni las carbamilaciones porque eluyen a un tiempo distinto de la HbA1c. El HPLC de afinidad con boronato tampoco interfiere porque solo retiene glucohemoglobinas estables y no la lábil (aldimina). Con la electroforesis capilar tampoco se ha observado interferencia. Los anti-HbA1c empleados en algunos inmunoensayos directos tampoco tienen reacciones cruzadas con la HbA1c lábil.

2.1.4 Prestaciones analíticas

De nuevo debe evaluarse la metodología antes de su utilización con los pacientes para verificar que se cumplen los criterios establecidos previamente respecto a las especificaciones de calidad y otros requerimientos que se hayan considerado relevantes.

2.2 Medición de la HbA1c como POCT

2.2.1 Utilidad clínica

Hay numerosos estudios que evidencian que el uso de HbA1c POCT, tanto en atención primaria como especializada, tiene una repercusión clínica positiva sobre los pacientes: obtención de resultados inmediatos, mejor control glucémico, mayor satisfacción, etc.[69].
Sin embargo, la ADA continúa no recomendando su uso para diagnóstico, aunque plantea que podría considerarse si se emplea un método certificado por NGSP y se participa en un programa de intercomparación adecuado[70].
Una vez más, se hace hincapié en que este tipo de determinaciones tienen que llevarse a cabo dentro de una estructura de POCT organizada, donde la estrategia de aseguramiento de la calidad (incluyendo la participación en programas de intercomparación) y la formación adecuada del personal responsable de las determinaciones es crucial.

2.2.2 Especificaciones de calidad y otros requerimientos

Del mismo modo que en el laboratorio, las especificaciones de calidad en los equipos POCT pueden estar basadas en criterios según el uso clínico, la variación biológica o el estado del arte. Las guías de la ADA recomiendan para la HbA1c un coeficiente de variación (CV) intralaboratorio <2% y un CV interlaboratorio <3,5%. Para un método aislado, el CV interlaboratorio debería ser <3%[71].
Por otra parte, muchos de los requerimientos que aparecían en la **tabla 5**, para el uso de glucómetros, pueden aplicarse también para la HbA1c. La conectividad de los equipos es un aspecto clave para que puedan ser monitorizados diariamente desde el laboratorio y los resultados se integren en la historia clínica de los pacientes. Deben diferenciarse claramente en los informes los resultados de HbA1c obtenidos en el laboratorio y los medidos en equipos POCT durante el seguimiento de los pacientes. Otras consideraciones como la obligación de procesar control de calidad y que el resultado de éste sea adecuado, la identificación de los operadores formados antes de realizar una medición o un sistema de seguridad para evitar emplear material caducado también son aspectos que deben valorarse previamente a la selección del analizador.

2.2.3 Métodos analíticos y equipos

De forma similar al laboratorio, el método debe estar certificado por el NGSP, trazable a DCCT. En general, suelen emplearse inmunoensayos para determinar la hemoglobina total y la HbA1c y así calcular su porcentaje.
Como se comentó previamente con la determinación de la glucosa, se puede acceder también a la información sobre diferentes equipos POCT disponibles en la actualidad para medir HbA1c en POCT ONLINE[53]. A su vez, antes de seleccionar un instrumento concreto, debe valorarse en qué medida pueden afectar a los resultados la presencia de hemoglobinopatías o determinados fármacos.

2.2.4 Prestaciones analíticas

Para conocer las prestaciones analíticas y otras características de cada instrumento, se pueden consultar evaluaciones publicadas como la de Hirst *et al.*[72] o el grupo SKUP[55]. Estas evaluaciones ofrecen una información muy extensa sobre numerosos sistemas analíticos disponibles en la actualidad. No obstante, una vez seleccionado el analizador, se debe realizar una evaluación propia de las características que procedan con el fin de verificar si cumple las especificaciones de calidad y los requerimientos establecidos previamente.
A su vez, si en la asistencia de los pacientes es posible que se utilicen diferentes métodos POCT y también métodos utilizados en el laboratorio para la medición de HbA1c, es fundamental evaluar la intercambiabilidad de los resultados entre ellos para poder hacer una correcta interpretación de los mismos posteriormente durante la práctica clínica habitual.

3 Discrepancia en los resultados de glucemia y HbA1c

La medición frecuente de la glucemia capilar permite estimar la glucemia media, la cual se correlaciona en general bien con la HbA1c. Una vez descartadas las posibles interferencias analíticas comentadas previamente, en caso de discrepancia, hay que considerar la posibilidad de un error en los datos de glucemia aportados por el paciente y/o que la frecuencia de determinación no sea representativa del ambiente glucémico general. Se deben revisar también todos los aspectos analíticos relacionados con los

métodos de medida (aseguramiento de la calidad, formación del personal, etc.). La utilización de la monitorización continua de glucosa puede ayudar en estos casos, siempre que se emplee adecuadamente.

Dado que el análisis de HbA1c refleja fluctuaciones a largo plazo en la concentración de glucosa en sangre, un paciente que en las últimas semanas ha estado bajo control puede tener una alta concentración de HbA1c y al revés. De este modo, cuando la HbA1c está elevada y se inicia un tratamiento intensivo, la glucemia disminuye. Sin embargo, la HbA1c precisa de un tiempo importante para reflejar ese cambio. Cuanto más alta, más tiempo requiere[73]. Por el contrario, en una situación más o menos controlada, una elevación de la glucemia en las últimas semanas previas a la determinación de HbA1c puede elevar mucho ésta.

A su vez, a partir de las mediciones de glucemia capilar e intersticial, es posible obtener un resultado de HbA1c estimada[74]. Ésta puede resultar útil como herramienta educacional, aunque hay que tener en consideración las limitaciones que conlleva por no tratarse de una medición directa.

Por otra parte, minimizar las posibilidades de error de manipulación por parte del usuario es especialmente importante, ya que una buena parte de los errores que ocurren en el autocontrol pueden ser atribuibles a la manipulación por parte del usuario de los dispositivos POCT, el estado de las tiras reactivas, etc. Por ello, es fundamental llevar a cabo una adecuada formación de los pacientes, así como disponer de glucómetros que cumplan unos requerimientos mínimos para garantizar la calidad de los resultados.

Capítulo 6

MEDICIÓN DE GLUCOSA Y HbA1c EN DIFERENTES ENTORNOS CLÍNICOS

Paloma Oliver Sáez
Fernando Gómez-Peralta

En España se ha descrito que la prevalencia de DM en edad adulta es del 13,8% y, de esta población, un 40% corresponde a DM oculta (no diagnosticada)[75]. Es un porcentaje superior al de otros países desarrollados[76] y, por tanto, es recomendable recurrir a un cribado oportunista complementario al de los circuitos habituales del sistema de salud. En este objetivo, la determinación de glucemia y/o HbA1c POCT puede tener también un papel relevante.

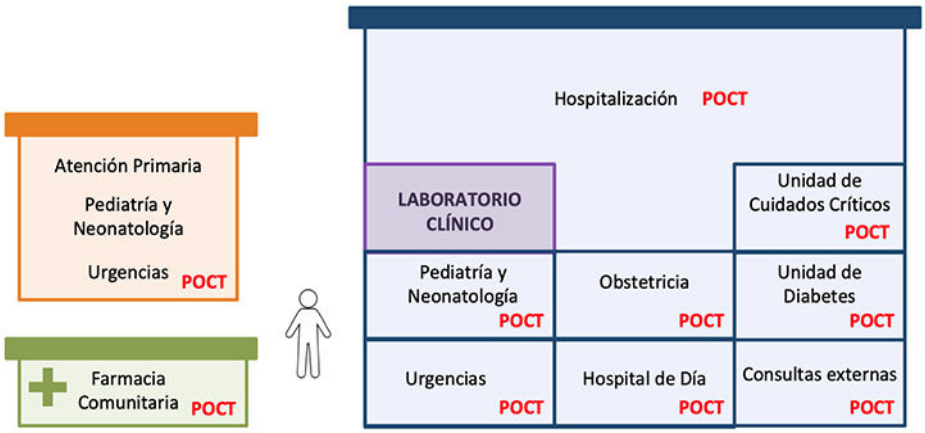
Respecto al control de la DM conocida, la HbA1c es la referencia para evaluar el control metabólico y, como se ha detallado previamente, se correlaciona con las complicaciones de la DM. Sin embargo, tiene varias limitaciones:

- No proporciona información sobre las fluctuaciones de glucemia (VG).
- No permite predecir la hipoglucemia.
- No permite evaluar cambios a corto plazo en los niveles de glucemia inducidos por la ingesta, la medicación o el ejercicio.

Por ello, es necesario complementar su información con la procedente de la monitorización continua o puntual frecuente de la glucemia.

Las indicaciones, interpretación y frecuencia de la monitorización pueden ser diferentes según el tipo de paciente y el entorno clínico concreto. A continuación, se describirán algunos de estos escenarios (**Figura 4**).

Figura 4. Entornos sanitarios para la medición de glucosa y HbA1c en el laboratorio o como POCT.



Raquel Barrio
Purificación Ros

1 Atención en Pediatría y Neonatología

La determinación de la glucemia capilar, así como de HbA1c, son herramientas indispensables tanto para el diagnóstico como para la valoración del control metabólico de los pacientes pediátricos con DM, en sus diferentes formas clínicas: DM1, DM2, DM monogénicas, DM neonatal, DM relacionada con fibrosis quística, etc.[77].

1.1 Medición de la glucosa

La determinación de la glucemia capilar es una parte fundamental del abordaje terapéutico multifactorial en el paciente pediátrico con DM. Ha servido para demostrar el beneficio del control intensivo de la glucemia en el desarrollo de complicaciones. Esta medición permite a los pacientes evaluar su respuesta individual a la terapia administrada, así como a la ingesta y al ejercicio, permitiendo ajustar la medicación a la vez que conseguir los objetivos terapéuticos (autocontrol). En este sentido, existe una correlación entre el número de glucemias capilares y unos mejores niveles de HbA1c[78].

En la edad pediátrica, se requieren glucómetros que precisen la menor cantidad de sangre posible. El paciente y la familia deben ser instruidos en su uso e interpretación, así como en los ajustes de la ingesta, terapia insulínica y/o ejercicio según los resultados de la glucemia capilar.

1.2 Medición de la HbA1c

La determinación de HbA1c debe ser realizada de forma regular, cada 3 meses en la edad pediátrica[61].

En el ámbito de la edad pediátrica-adolescencia, se limitan las determinaciones de HbA1c mediante venopunción a 1-2 al año. Para el resto, dependiendo de la disponibilidad de cada centro sanitario, se puede

utilizar sangre capilar para su medición en el laboratorio o con un sistema POCT.

En cuanto a la edad, diferentes estudios epidemiológicos que han sentado las bases para recomendar un punto de corte de la HbA1c para el diagnóstico incluyen solo pacientes adultos. Las recomendaciones de la ADA especifican que, hasta el momento actual, el punto de corte de la HbA1c en la población pediátrica es el mismo que en adultos, aun cuando sigue habiendo ciertas dudas al respecto[61].

Los objetivos de glucemia capilar y HbA1c para la población pediátrica se describen en la tabla 8[79].

Tabla 8. Objetivos de glucemia y HbA1c para niños y adolescentes con diabetes tipo 1 (ADA 2018).

	HbA1c (NICE) ≤ 48 mmol/mol (≤ 6,5 %)	**HbA1c (ISPAD) ≤ 53 mmol/mol (≤ 7 %)**	**HbA1c (ADA) ≤ 58 mmol/mol (≤ 7,5 %)**
Glucemia pre-comida	4,0-7,0 mmol/L (70-126 mg/dL)	4,0-7,0 mmol/L (70-130 mg/dL)	5,0-7,2 mmol/L (90-130 mg/dL)
Glucemia post-comida	5,0-9,0 mmol/L (90-162 mg/dL)	5,0-10,0 mmol/L (90-180 mg/dL)	
Glucemia antes de acostarse	4,0-7,0 mmol/L (70-126 mg/dL)	4,4-7,8 mmol/L (80-140 mg/dL)	5,0-8,3 mmol/L (90-150 mg/dL)

ADA (*American Diabetes Association*); ISPAD (*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*); NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*).

2 Atención Primaria

2.1 Medición de la glucosa

La indicación del número de determinaciones de la MAGC está relacionada con el tipo de tratamiento y la estabilidad de la HbA1c, considerándose estable cuando las últimas 3 determinaciones están dentro del objetivo individualizado[80] (**tabla 9**).

Tabla 9. Recomendaciones en 2012 de la Sociedad Española de Diabetes sobre la medición de la glucemia capilar en personas con diabetes (excepto en la gestación).

Tipo de tratamiento	Control glucémico estable	Control glucémico inestable
Medidas no farmacológicas	0*	1/día o 1 perfil semanal
Fármacos que no provocan hipoglucemias	0*	1/día o 1 perfil semanal
Fármacos que sí provocan hipoglucemias	1/semana	1/día o 1 perfil semanal
Insulina basal	3/semana	2-3/día
Insulina bifásica o intermedia en 2-3 dosis	1-3/día	2-3/día+1 perfil semanal
Terapia basal-bolo	3-4/día +1 perfil semanal	4-7/día
Bombas de infusión de insulina	4-10/día	Individualizar (Valorar MCG**)

*Su utilización solo está justificada como medio de educación terapéutica y de forma temporal.
**MCG: monitorización continua de la glucemia.

En los pacientes poco frecuentadores y con pérdida de adherencia debería considerarse la MAGC estructurada de dos a cuatro semanas, realizar una medición de HbA1c en el laboratorio y posteriormente incluirle en un programa de educación terapéutica.

2.2 Medición de la HbA1c

La mayoría de los estudios que han evaluado el uso de los dispositivos POCT en el cribado de la DM2 se ha realizado en poblaciones rurales o remotas[81,82], con dificultad de acceso a servicios sanitarios, demostrando una buena correlación con los valores de HbA1c determinada en el laboratorio clínico[83-85].

La implementación de la medición de la HbA1c como POCT brinda una oportunidad más adecuada para introducir modificaciones de tratamiento. La obtención de los resultados de forma casi inmediata permite a los pacientes y profesionales evaluar el progreso, revisar los resultados y establecer planes de tratamiento en una única visita, mejorando así el nivel de satisfacción del paciente[81, 86, 87].

El uso del POCT para el control de la DM podría mejorar la eficiencia del sistema sanitario, ya que se necesitarían menos visitas a laboratorios o consultorios médicos, con el consiguiente ahorro del presupuesto sanitario[88].

El uso adecuado del POCT precisa un nuevo enfoque en la organización local de tareas, tanto de las relacionadas con la extracción de las muestras, como la adaptación en las cargas de trabajo y, en particular, la garantía de calidad de los equipos y procedimientos[89,90].

Noemí González Pérez de Villar
Mercedes Galindo Rubio
Ricardo Gómez-Huelgas

3 Atención hospitalaria

3.1 Consultas externas

Las bases para el ajuste terapéutico en la DM son la medición ambulatoria de la glucosa y la cuantificación periódica de la HbA1c venosa. Sin embargo, los sistemas de HbA1c POCT han facilitado y mejorado la calidad de vida de los pacientes con diabetes. Reducen las ausencias laborales y refuerzan la adherencia de los pacientes a las consultas, al permitir en un solo acto médico la determinación analítica de la HbA1c y la decisión de modificación de tratamiento según los resultados.

En los pacientes que acuden a consultas externas, resulta de utilidad:

- Medición de la glucemia venosa en ayunas en el laboratorio.
  Un valor bajo (≤70 mg/dL) o muy elevado puede obligar a indagar por hipoglucemias nocturnas (teniendo en cuenta los falsos positivos) y un valor alto indica la necesidad de un ajuste terapéutico. Sin embargo, en un paciente con DM1 es recomendable confirmarlo con los valores de glucemia capilar aportados por el paciente.

- MACG por el paciente.
  Permite el ajuste terapéutico por el paciente y por parte del equipo médico. La presencia de glucemias elevadas en sangre venosa o capilar con una HbA1c normal puede indicar una hiperglucemia de corta evolución, típica de la hiperglucemia de estrés, como ocurre en un ingreso hospitalario principalmente[91]. Hoy en día, los sistemas de MCG aportan mayor información en tiempo real y de forma retrospectiva, aunque se trata de glucosa intersticial y no capilar.
  En pacientes con DM2 con tratamientos no insulínicos, la medición de la glucemia capilar ayuda a orientar el tipo de tratamiento a escoger

según sea la hiperglucemia que predomina (basal o posprandial) y a identificar hipoglucemias.

- Medición de la HbA1c en el laboratorio.
  Se considera como objetivo universal una HbA1c ≤7%, pero individualizado según edad, expectativa de vida, comorbilidades, fragilidad, tipo de tratamiento. En pacientes bien controlados se recomienda realizarla dos veces al año. En pacientes mal controlados cada 3 meses[92].

- Medición de HbA1c como POCT.
  Puede sustituir a la HbA1c venosa en consultas intermedias de ajuste terapéutico o en un programa de educación terapéutica, permitiendo la modificación del tratamiento en un mismo acto[81].

Por otra parte, la monitorización de la glucemia capilar, además de ser imprescindible para el ajuste terapéutico en pacientes con insulina (DM1 o DM2), es fundamental como elemento educativo dentro de un programa de educación terapéutica[93] para:

- Aprender otras características del perfil glucémico diario más allá de la HbA1c: la variabilidad glucémica, entender y gestionar la corrección de las hipoglucemias, las hiperglucemias postprandiales en relación a la cantidad o las características de los hidratos de carbono, el ejercicio o el tratamiento farmacológico, etc.
- Se recomienda realizar la medición de la HbA1c en el momento de iniciar un programa educativo y llevar a cabo una nueva medición de HbA1c como POCT al finalizar el programa, uniéndolo al comportamiento de la variabilidad glucémica y a una nueva valoración de la HbA1c en laboratorio o como POCT a los 3 o 6 meses, según DM1 o DM2.
- Las indicaciones del número de mediciones de glucemia capilar estructuradas estarían relacionadas con la estabilidad de la HbA1c: cuando las últimas 3 determinaciones son <7% o según el objetivo individualizado (**tabla 9**).
- En el caso de tratarse de un paciente poco frecuentador o no adherente, la obtención de una glucemia venosa y/o una HbA1c elevadas puede ayudarle a reconocer el problema. Se recomienda realizar una medición de HbA1c en el laboratorio o como POCT y posterior-

mente incluir al paciente en un programa de educación terapéutica. En estos pacientes, debería valorarse la monitorización de la glucemia estructurada durante una semana o dos, según DM1 o DM2.

3.2 Hospital de día

La monitorización de la glucemia en estos pacientes permite principalmente:

- La monitorización de la glucemia durante la diálisis.
- La monitorización de la hiperglucemia esteroidea.

En el caso de obtener resultados de glucemia muy elevados, la realización de la medición de la HbA1c POCT o venosa en el laboratorio permite diagnosticar una DM no conocida previa y/o valorar la duración de la hiperglucemia secundaria, así como plantearse iniciar o modificar el tratamiento más continuado de la hiperglucemia, tanto en las sesiones del hospital de día como de forma ambulatoria, derivando a su médico de atención primaria o especializada.

3.3 Planta de hospitalización

La hiperglucemia al ingreso y durante los días de hospitalización se asocia a una mayor mortalidad, reingreso y estancia media[94]. También la hipoglucemia incrementa la mortalidad[95]. Es de especial relevancia la morbimortalidad asociada a la disglucemia en pacientes con un accidente cerebrovascular agudo, infarto de miocardio[96], unidad de cuidados intensivos quirúrgica y no quirúrgica[94,97].

Las indicaciones principales de la medición de la glucemia y HbA1c en la planta de hospitalización son:

- Detección de la alteración del metabolismo hidrocarbonado y/o hiperglucemia de estrés.
  La hiperglucemia en pacientes hospitalizados se define como niveles de glucosa en sangre >140 mg/dL[98]. Este nivel aconseja la monitorización de la glucemia capilar durante el ingreso. La determinación de HbA1c permitirá diferenciar entre la hiperglucemia de estrés o una alteración del metabolismo hidrocarbonado previa. Un valor de HbA1c en el ingreso > 6,5% sugiere que la diabetes precedió a la hospitalización[98].

- Valoración del tratamiento al alta.
  Para valorar la necesidad de modificar el tratamiento del paciente al alta, es obligada la realización de una mediciónde la HbA1c, si no hay un resultado previo en los 3 meses anteriores[98].

- Despistaje de la hiperglucemia esteroidea.
  Es recomendable realizar mediciones de la glucemia capilar, preferentemente posprandiales, en toda persona que inicia un tratamiento con corticoides. El diagnóstico de la diabetes esteroidea se establecerá si la glucemia basales superior a 126 mg/dL o si la glucemia en cualquier momento es igual o mayor de 200 mg/dL[99]. Si transcurridas 48-72 horas no se objetivan glucemias superiores a estos límites, puede suspenderse la monitorización de la glucemia.

- Monitorización del tratamiento de un paciente con DM.
  La monitorización de la glucemia permite ajustar la pauta de insulina en el paciente ingresado y detectar las hipoglucemias si existen. En este caso, es especialmente importante tener en consideración las posibles interferencias que puedan afectar a la medición de la glucemia con dispositivos POCT[100]. Los objetivos de control de la glucemia capilar en el paciente hospitalizado no crítico son entre 140-180 mg/dL, evitando las hipoglucemias[98]. Un objetivo de control más ajustado, entre 120-140 mg/dL puede resultar positivo en algunos pacientes.

- Diagnóstico y monitorización de la hiperglucemia asociada a nutrición enteral/parenteral.
  Los controles basales o periódicos de la glucemia capilar permiten diagnosticar la hiperglucemia, ajustar el tratamiento con insulina en un paciente con nutrición artificial. Los criterios de detección y monitorización son similares a los descritos para la diabetes esteroidea[101].

3.4 Atención en servicios de urgencias

Las alteraciones de la glucemia son un motivo de consulta relativamente frecuente, tanto en los centros de coordinación de llamadas urgentes como en las urgencias dependientes de atención primaria y en los servicios de urgencia hospitalarios (SUH)[102]. En los SUH además, la hiperglucemia es un hallazgo que acompaña frecuentemente a la enfermedad aguda, tanto en pacientes con DM como en pacientes sin DM previa conocida[103]. La hiperglucemia detectada en los SUH constituye un marcador de peor pronóstico, sobre todo en pacientes sin DM previa[104, 105]. Por otro lado, la hipoglucemia también se relaciona con una peor evolución en multitud de patologías y se encuentra dentro del diagnóstico diferencial de cualquier alteración neurológica, por lo que la detección rápida de ambas cobra un especial interés en cualquier atención urgente.

Sin embargo, el manejo de la hiperglucemia y la DM en urgencias aún es mejorable, tanto para el paciente que precisa ingreso como para el que será dado de alta directamente tras la consulta o tras su observación y/o ingreso en una unidad dependiente[103,106].

3.4.1 Medición de la glucosa

La determinación analítica rápida de la glucemia capilar es de gran utilidad tanto en el entorno extrahospitalario, donde puede evitar traslados innecesarios o formar parte del protocolo de detección y tratamiento de una patología tiempo-dependiente como es la hipoglucemia, como en el hospitalario, donde favorecerá una intervención temprana y reducirá la estancia en urgencias[107]. La medición de la glucemia capilar, además, se utiliza para la monitorización durante la estancia del paciente.

Por tanto, la medición de glucosa mediante un sistema POCT sería necesaria en urgencias:

- En cualquier paciente con DM en el primer momento de la atención, tanto en el medio extrahospitalario como en el hospitalario, independientemente del motivo de consulta.
- Ante cualquier alteración del nivel de conciencia, focalidad neurológica y/o intoxicación etílica, con DM conocida o no.
- Durante la estancia hospitalaria se precisa una monitorización de al menos 4 mediciones/día (preprandiales y antes de dormir, por ejemplo) en todos los pacientes con DM y en los que presenten una alteración de la glucosa detectada mediante POCT o en la medición en el laboratorio, para el seguimiento y detección de posibles alteraciones en el contexto de la enfermedad aguda, y con el objetivo de la administración de tratamiento que evite y prevenga la aparición de las complicaciones agudas de la DM.

3.4.2 Medición de la HbA1c

Por otro lado, es muy frecuente además que la determinación previa de HbA1c en los pacientes que acuden a urgencias sea heterogénea[103,106], por lo que conocer su valor en urgencias ayudaría en la toma de decisiones, tanto en el momento del diagnóstico de DM como en los ajustes de tratamiento de cara al alta que, de hacerse correctamente, reducirían las visitas posteriores a otros niveles asistenciales. Además, ayudaría en la diferenciación de las posibles hiperglucemias favorecidas por el estrés de la enfermedad aguda respecto a los diagnósticos de DM o simplemente a un mal control habitual[108].

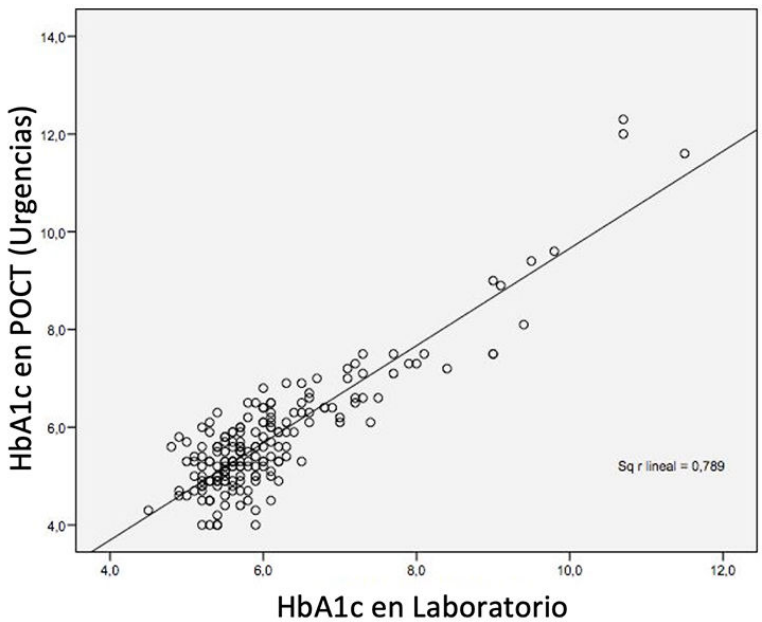
La medición de HbA1c como POCT sería necesaria:

- En pacientes con DM que vayan a ser dados de alta desde SUH, en los que se haya comprobado durante su estancia un mal control glucémico, tanto por hiper como por hipoglucemia, y en los que no dispongamos de una medición en los últimos 3 meses.
- En los nuevos diagnósticos de DM, de cara a la valoración del tratamiento al alta.

Silverman *et al.* propusieron valores de corte de HbA1c para la detección de DM en el servicio de urgencias[109]. Empleando un 6% como punto de corte, la sensibilidad de la HbA1c fue del 76,9% y la especificidad del 87,3%.

Existen varios sistemas POCT que se pueden emplear en los servicios de urgencias[110]. Aunque en general aún no pueden utilizarse como la HbA1c medida en el laboratorio clínico para confirmar el diagnóstico de DM, sus prestaciones analíticas son altamente satisfactorias (**Figura 5**).

Figura 5. Correlación entre la HbA1c capilar POCT en un servicio de urgencias y la HbA1c del laboratorio.



En el estudio realizado por Gómez-Peralta *et al.*[108], el 22,5% de los pacientes adultos que fueron tratados en un SUH español cumplían los criterios de DM y otro 5,9% cumplía los criterios para posible DM no diagnosticada. Este hallazgo es consistente con estudios previos en otros países[111, 112].

3.5 Atención en cuidados críticos

El mantenimiento de unos adecuados niveles de glucemia es un estándar de calidad asistencial y un área de permanente investigación. Destaca el ensayo clínico aleatorizado de Van den Berghe *et al.*[113], que modificó la forma de abordar las alteraciones de la glucemia en el paciente crítico, dado que el mantenimiento de niveles de glucemia controlados reducía la morbimortalidad de los pacientes críticos postquirúrgicos. Posteriormente, nuevos estudios mostraron tasas inaceptables de hipoglucemia con el uso de tratamientos intensivos con insulina[114, 115], incluso presentando algunos de ellos aumentos significativos de la mortalidad[116].

La disglucemia en el paciente crítico es un concepto que incluye cuatro variables diferentes de control glucémico: hipoglucemia, hiperglucemia de estrés, la VG y el tiempo en rango objetivo (TERO)[117].

La hipoglucemia, tanto espontánea como la secundaria al tratamiento con insulina, ha sido vinculada a un aumento de la mortalidad[118, 119]. El factor de riesgo más asociado a la aparición de hipoglucemia es el tratamiento intensivo con insulina[94]. Los autores del estudio NICE-SUGAR indicaron la correlación entre la hipoglucemia moderada (40-70 mg/dL) y severa (inferior a 40 mg/dL) con la mortalidad[120].

La hiperglucemia de estrés se define como la presencia de una glucemia basal en ayunas superior a 126 mg/dL medida en dos momentos sucesivos o un registro aislado mayor de 200 mg/dL en cualquier momento de la evolución[121]. Su aparición es debida a múltiples causas: respuesta endógena al estrés (incremento de las hormonas contrarreguladoras de la insulina), efecto de distintos tratamientos como fármacos vasoactivos o glucocorticoides, nutrición parenteral o aparición de resistencia periférica a la insulina[122].

Krinsley *et al.* analizaron la VG en unidades de cuidados intensivos, clasificando más de tres mil pacientes según los valores medios de glucemia y desviación estándar durante su estancia[123]. El aumento de la VG se relacio-

na con un importante aumento del riesgo de mortalidad, más evidente en los pacientes con glucemia en rango euglucémico (70 – 99 mg/dL). Otros estudios han confirmado estos resultados[124, 125].

Signal *et al.* evaluaron la relación entre el TERO (porcentaje de tiempo entre 71 y 126 mg/dL) y la mortalidad hospitalaria en pacientes críticos[126]. La presencia de TERO mayor del 70% se asoció significativamente con un aumento de la supervivencia.

Otro concepto a destacar por su valor pronóstico es la brecha glucémica (BG) o "gap glucémico" en pacientes críticos. La BG es la diferencia entre la glucemia en el momento de la admisión en una unidad de cuidados intensivos y la glucemia promedio estimada a partir del valor de HbA1c (BG = 28,7 x HbA1c – 46,7)[127]. La BG tiene capacidad pronóstica en pacientes con distintas patologías[128-130]. Por otra parte, valores de BG > 80mg/dL se han asociado con un incremento de la mortalidad hospitalaria en pacientes críticos con DM y su incorporación al APACHE II ha aumentado su capacidad como predictor de mortalidad[131].

En el mismo sentido, se ha utilizado el denominado *Stress Hyperglycemia Ratio* (SHR), definido como la relación entre la glucemia al ingreso/glucemia promedio a partir de la HbA1c. Este índice destaca como un marcador de estrés metabólico con mayor precisión que la hiperglucemia absoluta[132].

3.5.1 Medición de la glucosa

Cuando se emplean dispositivos POCT para la medición de la glucemia capilar, es importante tener en consideración las posibles interferencias que pueden afectar a los resultados, como determinados fármacos o algunas situaciones de hipoxia, anemia o acidosis. En los casos de diálisis, si se utiliza el método de la glucosa deshidrogenasa, hay que tener precaución, dado que puede producirse una falsa hiperglucemia por la presencia de maltosa del líquido de diálisis, que interfiere con la glucosa.

En 2014, la *American College of Physicians* recomendó mantener la glucemia entre 140 a 200 mg/dL, independientemente del antecedente de DM[133]. La *Society of Critical Care Medicine*, por su parte, recomendó comenzar la infusión de insulina intravenosa con valores de glucemia superiores a 150 mg/dL y evitar valores absolutos por encima de 180 mg/dL[134].

3.5.2 Medición de la HbA1c

Los niveles de HbA1c al ingreso en una unidad de cuidados intensivos tienen un valor pronóstico. En una población heterogénea de pacientes críticos sin historia previa de DM, una HbA1c mayor de 6,5% se asoció a una mayor severidad y mortalidad[135]. Por otro lado, la determinación de HbA1c al ingreso permite discriminar aquellos pacientes con hiperglucemia de estrés de los que presentan DM o alteración de la glucemia previas. Marik *et al.* sugirieron un rango de 140 a 200 mg/dL en pacientes con DM con HbA1c < 7% al ingreso y de 160 a 220 mg/dL en aquellos con HbA1c > 7%[136].

4 Atención en obstetricia

La DM constituye la alteración metabólica más frecuente asociada ala gestación, afectando al pronóstico de la madre y al de su futuro hijo. Aproximadamente un 1% de todas las mujeres embarazadas presentan DM pregestacional (DMPG) y hasta un 12% de los casos, dependiendo de la estrategia diagnóstica empleada, presentará DM gestacional (DMG) en el transcurso del embarazo[137]. Un control metabólico óptimo durante este período ha demostrado ser eficaz en la disminución de la aparición de complicaciones materno-fetales[138-141].

4.1 Medición de la glucosa

El seguimiento del control metabólico durante el embarazo se realiza mediante una intensificación en la medición de la glucemia capilar. Tanto en el embarazo como durante la preparación de este, se recomienda la determinación de la glucemia capilar antes y 1 hora después de cada comida, junto con una medición nocturna. Los objetivos de la glucemia capilar, tanto en DMG como en la DMPG, son una glucemia preprandial <95 mg/dL y una glucemia posprandial (1 hora) <140 mg/dL, evitando la hipoglucemia[142]. Para el diagnóstico de DMG actualmente existen diferentes criterios establecidos (**tabla 10**). Desde el Grupo Español de Diabetes y Embarazo se recomienda la utilización de la estrategia en dos pasos con los puntos de corte del *National Diabetes Data Group* (NDDG).

A pesar de la consecución de los objetivos de glucemia previamente mencionados, cohortes recientes todavía muestran un exceso de riesgo obstétrico y neonatal en los embarazos de las mujeres con DM[143]. Por ello, se han contemplado que otros determinantes como la VG pudiera jugar un papel en este exceso de riesgo, similar al observado fuera de la gestación. Estudios realizados a partir de datos obtenidos de MCG han objetivado que presentar una mayor VG en el segundo y tercer trimestre del embarazo se asocia a un mayor peso del recién nacido, incluso con un control metabólico considerado óptimo[144].

Tabla 10. Detección y diagnóstico de diabetes mellitus gestacional.

Estrategia de un solo paso

- Realizar SOG 75 g, con medición de glucosa en plasma cuando la paciente está en ayunas y en 1 y 2 h, a las 24-28 semanas de gestación en mujeres no previamente diagnosticadas de DM.
  - *La SOG se debe realizar por la mañana después de un ayuno nocturno de al menos 8 h.*
  - *El diagnóstico de DMG se realiza cuando cualquiera de los siguientes valores de glucosa en plasma se cumple o excede:*
    - *Ayuno: 92 mg/dL*
    - *1 h: 180 mg/dL*
    - *2 h: 153 mg/dL*

Estrategia de dos pasos

- *Paso 1:* Realizar SOG con 50 g (sin ayuno), con medición de glucosa en plasma a 1h, a las 24-28 semanas de gestación en mujeres no diagnosticadas previamente de DM
  - Si el nivel de glucosa en plasma medido 1 h después de la carga es ≥140mg/dL, realizar una SOG con 100 g.
- *Paso 2:* La SOG de 100 g se debe realizar cuando el paciente está en ayunas.
  - El diagnóstico de DMG se realiza si al menos dos* de los siguientes cuatro niveles de glucosa en plasma (medidos en ayunas y 1 h, 2 h, 3 h durante SOG) son iguales o superiores a:

	Carpenter-Coustan	o	*NDDG*
▪ Ayuno	95 mg/dL		105 mg/dL
▪ 1 h	180 mg/dL		190 mg/dL
▪ 2 h	155 mg/dL		165 mg/dL
▪ 3 h	140 mg/dL		145 mg/dL

* ACOG recientemente señaló que alternativamente un valor elevado puede usarse para el diagnóstico.

ACOG: The American College of Obstetricians and Gynecologists, NDDGNational Diabetes Data Group, SOG: Sobrecarga oral de glucosa,

Pero no sólo la MCG permite identificar aquellas gestantes con mayor VG y, con ello, un mayor riesgo de complicaciones. Recientemente, los datos del estudio CONCEPTT (ensayo clínico aleatorizado) han demostrado que, a pesar de una reducción modesta de la HbA1c (-0,19%), el uso de MCG en tiempo real se asoció a una disminución en la incidencia de niño grande para la edad gestacional (OR 0,51: IC95% 0,28-0,90), hipoglucemias neonatales (0,45; 0,22-0,89), estancia hospitalaria (p=0,0091) y un menor número de ingresos en la unidad de cuidados intensivos neonatales (0,48; 0,26-0,86)[145]. Por todo ello, recientemente las guías de la ADA han recomendado el uso de MCG en tiempo real durante el embarazo[146].

4.2 Medición de la HbA1c

Los niveles de HbA1c se asocian de manera lineal y exponencial con un mayor riesgo de malformaciones congénitas[147]. A pesar de estas evidencias, debido a los cambios fisiológicos que suceden en este periodo, la HbA1c tiene sus limitaciones. Durante el embarazo la vida media del eritrocito se acorta, siendo de 90 días (a diferencia de los 120 días fuera de la gestación). Esto conlleva unos valores de referencia de HbA1c más bajos[148]. Resultados dentro del intervalo de refencia fuera de la gestación, como una HbA1c de 6,2%, se ha asociado a un incremento tres veces superior del riesgo de malformaciones. Por ello, durante este período, la determinación de HbA1c debe considerarse como una medida de control metabólico secundaria, por detrás del control de la glucemia capilar.

En la **tabla 11** se exponen la indicación, la frecuencia y los objetivos según las recomendaciones del Grupo Español de Diabetes y Embarazo[149]. Estas recomendaciones están dirigidas al empleo de la HbA1c medida en el laboratorio con un método estandarizado para DCCT/UKPDS. Su determinación en el laboratorio es la que sido utilizada en los diferentes estudios que han permitido establecer los puntos de corte durante este periodo.

Existen limitadas publicaciones que han utilizado la HbA1c como POCT durante la gestación, por lo que las diferentes sociedades científicas aún no recomiendan de forma homogénea su uso. No obstante, podría plantearse el uso de HbA1c como POCT durante el periodo gestacional cuándo no se disponen de datos de control metabólico previo, para así poder establecer una primera estimación del riesgo de dicha gestación.

Tabla 11. Indicación, frecuencia y objetivos para la medición de HbA1c según las recomendaciones del Grupo Español de Diabetes y Embarazo

	Indicación	**Frecuencia**	**Objetivos**
DM pregestacional	Toda mujer en 1ª visita	cada 4-8 semanas	<6,0-6,5%
DG	1ª visita prenatal si sospecha de diabetes manifesta*	no utilizarse como método de seguimiento	_

* Diabetes manifesta: glucemia basal ≥ 126 mg/dL, HbA1c estandarizada para NGSP/DCCT en % ≥ 6,5% o glucemia plasmática al azar ≥ 200 mg/dL tras confirmación con glucemia basal o HbA1c.

5 Atención en farmacia comunitaria

En el Sexto Comunicado del Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria (AF-FC) de Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales de 2016[150], se recogen las recomendaciones para la implementación de dichos servicios, entre las que se encuentra el servicio de asesoramiento, abordaje y control de la DM. Este servicio comprende la realización de controles de salud, como la determinación de la glucemia y la HbA1c, dentro del proceso de optimización de la farmacoterapia o seguimiento farmacoterapéutico.

Estas mediciones permiten al farmacéutico contribuir a la detección precoz de personas con riesgo de DM o con DM no diagnosticada[150, 151] y de su riesgo cardiovascular[152,153]. La Federación Internacional Farmacéutica en 2013 estableció que los farmacéuticos deberían ofrecer pruebas en el lugar de atención al paciente o POCT y otras pruebas para el cribado de problemas de salud a los pacientes con mayor riesgo de padecer enfermedades[154]. Este seguimiento por el farmacéutico podrá ser más eficaz si se realiza dentro de un equipo multidisciplinar, siendo coste-efectivos estos programas de colaboración[155].

Por tanto, se puede concluir que estas determinaciones como POCT en la farmacia comunitaria tienen ventajas, aunque también existen inconvenientes sobre los que hay que trabajar.

Ventajas:

- Mayor rapidez en la obtención de un resultado (reduce la ansiedad, desplazamientos, visitas del paciente).
- Minimización de la manipulación y efectos del transporte.
- Equipos sencillos de manejar, por lo que no precisan personal especializado, aunque deben emplearse siempre por profesionales sanitarios cualificados.

- Empoderamiento del paciente.
- Facilita el seguimiento farmacoterapéutico en colaboración con el médico
- Coste/beneficio para el sistema sanitario.

Inconvenientes:

- Riesgo de imprecisión e inexactitud en la medida, por lo que es fundamental establecer un procedimiento de aseguramiento de la calidad[156, 157], del mismo modo que para otros equipos POCT situados en otros escenarios clínicos descritos previamente.
- Posible sobreutilización o realización incorrecta. En este sentido, es importante definir claramente las indicaciones de estas mediciones, el tipo de pacientes, cómo interpretar los resultados y qué acciones emprender en función de los mismos, formar y cualificar adecuadamente a los profesionales sanitarios que llevan a cabo las mediciones, etc.
- Deficiente transferibilidad a la historia clínica de los pacientes. Como información clínica relevante de cada paciente, estos resultados deberían integrarse dentro de la atención primaria a través de una gestión centralizada, de modo que exista trazabilidad de esta parte del proceso asistencial.
- Mayor coste directo por prueba.

Capítulo 7
CONCLUSIONES

- Para la valoración del control glucémico de los pacientes que lo precisan, las determinaciones analíticas más habituales son la medición de glucosa y HbA1c. Éstas pueden llevarse a cabo en el laboratorio clínico o en diferentes entornos como pruebas de laboratorio en el lugar de asistencia o POCT.
- Los profesionales sanitarios que participan en la asistencia de estos pacientes pueden proceder de ámbitos muy diferentes. Como se ha descrito en el presente documento, un mismo paciente puede ser atendido en farmacia comunitaria, después acudir a una consulta de atención primaria, a un servicio de urgencias hospitalario, ingresar en una unidad de cuidados críticos, etc.
- Para poder ofrecer un servicio de salud adecuado, debería existir una comunicación fluida entre todas las áreas implicadas, con una visión global del proceso asistencial. Es importante que esté claramente definido cuándo debe solicitarse la medición de la glucosa o la HbA1c al laboratorio y cuándo llevarse a cabo como POCT en la propia unidad.
- El POCT hace referencia a aquellas magnitudes biológicas que se miden en un entorno próximo al paciente y que habitualmente son realizadas por personal ajeno al laboratorio. Las condiciones clínicas de los pacientes, su ubicación en la unidad asistencial respecto al laboratorio o el régimen terapéutico pueden requerir que las mediciones de algunas magnitudes se necesiten en un momento determinado con un tiempo de respuesta corto, de forma que permitan tomar decisiones terapéuticas rápidas. Este tipo de pruebas tiene una especial importancia en las áreas de cuidados de pacientes críticos, urgencias, consultas de pacientes crónicos o en los casos en los que no se pueda garantizar el cumplimiento de unas condiciones preanalíticas adecuadas para efectuar las pruebas solicitadas.

- En relación al POCT, de acuerdo a las guías nacionales e internacionales, es fundamental que exista un grupo multidisciplinar liderado por el laboratorio para llevar a cabo las diferentes funciones que son necesarias para efectuar este tipo de mediciones. Entre ellas, se destaca la conectividad de los equipos, la evaluación de las prestaciones analíticas de los mismos antes de utilizarlos en la actividad asistencial con el fin de conocer si cumplen las especificaciones y requerimientos establecidos previamente, que exista un procedimiento de aseguramiento de la calidad, diseñar un programa de formación y cualificación del personal que emplea los dispositivos o evaluar indicadores que ofrezcan una información relevante dentro del sistema de mejora continua. El empleo de POCT puede aportar grandes beneficios, tanto a los pacientes como al sistema sanitario. Sin embargo, si estos equipos no se utilizan adecuadamente, pueden representar un riesgo importante, además de conllevar otros inconvenientes que ya se han descrito previamente.
- Para la medición de glucosa, el POCT no se considera que pueda ser aún una herramienta de diagnóstico definitivo de DM. Sin embargo, la utilización de los glucómetros está ampliamente extendida, siendo los propios pacientes los que llevan a cabo la mayor parte de las mediciones de glucosa que precisan para el manejo adecuado de su enfermedad. Las indicaciones actuales para la medición en glucómetros son: monitorización de la glucemia, prevención y detección de la hipoglucemia, adaptación a cambios en el estilo de vida, determinar la necesidad de iniciar tratamiento con insulina en DM gestacional y realizar ajustes en la insulinoterapia.
- La HbA1c ha sido incluida como un criterio de diagnóstico para DM por la ADA, Asociación Europea para el estudio de Diabetes, Federación Internacional de Diabetes y la Organización Mundial de la salud. El punto de corte propuesto para este diagnóstico es 6,5% y se recomienda utilizar otra prueba diagnóstica para confirmarlo. Esta recomendación se basa en ciertas ventajas de su medición sobre la de glucosa, como la comodidad de no exigir ayunas al paciente y la menor variabilidad intraindividual comparada con medidas de GPA o GP2h. Para la medida de HbA1c, se debe utilizar un método certificado por el *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) y estandarizado según la IFCC. Si bien no se acepta todavía de forma general para el diagnóstico de DM, el uso de sangre capilar para la determinación de HbA1c como POCT puede ser de utilidad en el cri-

bado de diabetes en lugares diferentes al ámbito sanitario, la detección rápida de diabetes no conocida o mal controlada en urgencias, UCI o planta de hospitalización (ya que puede condicionar el tratamiento urgente), sustituir alguna de las medidas de laboratorio en el seguimiento crónico de DM para evitar la venopunción o el desplazamiento, etc. Esto es especialmente interesante en poblaciones especiales (niños, personas institucionalizadas, etc.) y en áreas geográficas distantes de centros asistenciales.

- Con el presente documento, los diferentes profesionales hemos tratado de avanzar un poco más en esta dirección con una visión multidisciplinar, considerando las particularidades de las mediciones en el laboratorio y en POCT y también de cada entorno clínico, siempre con el foco dirigido a lo que nos une a todos, que es el cuidado de la salud de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1 American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl. 1):S13–S27.

2 Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, *et al.* Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. Diabetes. 2017;66:241–55.

3 Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N, *et al.* Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. Diabetologia. 2005;48:1135-41.

4 Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. Relationship of hyperglycemia to the long-term incidence and progression of diabetic retinopathy. Arch Intern Med. 1994;10:2169-78.

5 Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. Diabetes Care. 2001;24:1448-53.

6 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 12;32:405-12.

7 Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, Woodward M, Li Q, Cooper ME, *et al.* Long-term Benefits of Intensive Glucose Control for Preventing End-Stage Kidney Disease: ADVANCE-ON. Diabetes Care. 2016;39:694-700.

8 Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji M, Basile J, Calles J, Cohen R, *et al.* Effect of intensive treatment of hyperglycemia on microvascular complications of type 2 diabetes in ACCORD: a randomized trial. Lancet. 2010;376:419–30.

9 ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, *et al*. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2010;15:233-44.
10 Roussel R, Steg PG, Mohammedi K, Marre M, Potier L. Prevention of cardiovascular disease through reduction of glycaemic exposure in type 2 diabetes: A perspective on glucose-lowering interventions. Diabetes ObesMetab. 2018;20:238-44.
11 Gómez-Peralta F, Abreu C. Glucemia postprandial y variabilidad glucémica: nuevos objetivos para conseguir el control glucémico óptimo en los pacientes con diabetes tipo 2. Av Diabetol. 2009;25:419-21.
12 International Diabetes Federation. Management of Postmeal Glucose. https://www.idf.org/e-library/guidelines/82-management-of-post-meal-glucose.html (Último acceso 31/01/2019).
13 American Diabetes Association. Postprandial blood glucose. Diabetes Care. 2001;24:775-8.
14 Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. Variations with increasing levels of HbA1c. Diabetes Care. 2003;26:881-5.
15 Kuenen JC, Borg R, Kuik DJ, Zheng H, Schoenfeld D, Diamant M, *et al*. Does glucose variability influence the relationship between mean plasma glucose and HbA1c levels in type 1 and type 2 diabetic patients? Diabetes Care. 2011; 34:1843–7.
16 Færch K, Alssema M,, Mela DJ, Borg R, Vistisen D. Relative contributions of preprandial and postprandial glucose exposures, glycemic variability, and non-glycemic factors to HbA1c in individuals with and without diabetes. Nutr Diabetes. 2018;8-38.
17 Monnier L, Colette C, Owens D. The glycemic triumvirate and diabetic complications: Is the whole greater than the sum of its component parts? Diabetes Res Clin Pract. 2012;95:303-11.
18 Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, *et al*. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. JAMA. 2006;295:1681-7.
19 Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G. Variability of Blood Glucose Concentration and Short-term Mortality in Critically Ill Patients. Anesthesiology. 2006;105:244–52.

20 Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. Crit Care Med. 2008;36:3008-13.
21 Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications. Is it time to treat? Diabetes. 2005;54:1-7.
22 Murata GH, Hoffman RM, Shah JH, Wendel CS, Duckworth WC. A probabilistic model for predicting hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus. The Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). Arch Intern Med. 2004;1643:1445-50.
23 Saudek CD, Duckworth WC, Giobbie-Hurder A, Henderson WG, Henry RR, Kelley DE, *et al.* Implantable insulin pump vs multiple dose insulin for non–insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized clinical trial. JAMA. 1996; 276:1322-7.
24 Monnier L, Wojtusciszyn A, Colette C, Owens D. The contribution of glucose variability to asymptomatic hypoglycemia in persons with type 2 diabetes. Diabetes Technol Ther. 2011;13:813–8.
25 Ruiz de Adana MS, Domínguez-López M, Tapia MJ, De la Higuera M, González S, Soriguer F. ¿Cómo cuantificar la variabilidad glucémica? Av Diabetol. 2008; 24:77-81.
26 Rodbard D. Glucose Variability: A Review of Clinical Applications and Research Developments. Diabetes Technol Ther. 2018;20(S2):S25-S215.
27 Schlichtkrull J, Munk O, Jersild M. The M-value, an index of blood sugar control in diabetics. Acta Med Scand. 1965;177:95-102.
28 Service F, Molnar G, Rosevear J, Ackerman E, Gatewood L, Taylor W. Mean amplitude of glycaemic excursions, a measure of diabetic instability. Diabetes. 1970;19:644-55.
29 Molnar GD, Taylor WF, Ho MM. Day to day variation of continuously monitored glycaemia: a further measure of diabetic instability. Diabetologia. 1972;8:342-8.
30 Ryan EA, Shandro T, Green K, Paty BW, Senior PA, Bigam D, et al. Assessment of the severity of hypoglycaemia and glycaemiclability in type 1 diabetic subjects undergoing islet transplantation. Diabetes. 2004;53:955-62.
31 Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, Ninomiya T, Cooper M, Hamet P, *et al.* Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. Diabetes Care. 2014;37:2359-65.
32 Ceriello A, De Cosmo S, Rossi MC, Lucisano G, Genovese S, Pontremoli R,*et al.* Variability in HbA1c, blood pressure, lipid parameters

and serum uric acid, and risk of development of chronic kidney disease in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2017;19:1570-78.
33 Skriver MV, Sandbæk A, Kristensen JK, Støvring H. Relationship of HbA1c variability, absolute changes in HbA1c, and all-cause mortality in type 2 diabetes: a Danish population-based prospective observational study. BMJ Open Diabetes Research and Care. 2015;2:e000060.
34 Ricós C, Álvarez V, Perich C, Ramón F, Salas A. Laboratorio clínico y calidad. Nuevas perspectivas. Capítulo 3. Especificaciones de la calidad. 2017. ISBN: 978-84-608-8506-1.
35 Task Force on POCT. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC): Thinking of introducing POCT – Things to consider. 2014. http://www.ifcc.org/media/253664/2014%2003%2020%20Thinking%20of%20Introducing%20PoCT%20-%20Things%20to%20Consider.pdf (Último acceso 31/01/2019).
36 Nichols JH, Christenson RH, Clarke W, Gronowski A, Hammett-Stabler CA, Jacobs E, *et al*. Executive summary. The National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guideline: Evidence-based practice for point-of-care testing. Clin Chim Acta. 2007;379:14-28.
37 CLSI. Essential tools for implementation and management of a Point-of-Care Testing program; Approved guideline. CLSI document POCT04. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.
38 CLSI. Point-of-Care blood glucose testing in acute and chronic care facilities. CLSI document POCT12. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013.
39 CLSI. Quality management: Approaches to reducing errors at the Point of Care; Approved guideline. CLSI document POCT07-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.
40 CLSI. Point-of-care connectivity. Approved Guideline. 2 ed. CLSI document POCT1-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2006.
41 CLSI. Implementation guide of POCT1 for healthcare providers. CLSI document POCT02-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
42 CLSI. Point-of-care in vitro diagnostic (IVD) testing; Approved Guideline. CLSI document POCT4-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2006.

43 CLSI. Quality practices in noninstrumented Point-of-Care Testing: An instructional manual and resources for health care workers; Approved guideline. CLSI document POCT08-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.
44 International Organization for Standardization ISO 22870:2017. Point-of-Care Testing (POCT): Requirements for quality and competence.
45 International Organization for Standardization ISO 15189:2013. Medical laboratories: Particular requirements for quality and competence.
46 Kuwa K, Nakayama T, Hoshino T, Tominaga M. Relationships of glucose concentrations in capillary whole blood, venous whole blood and venous plasma. Clin Chim Acta. 2001;307:187-92.
47 Sandberg S, Fraser CG, Horvath AR, Jansen R, Jones G, Oosterhuis W, *et al.* Defining analytical performance specifications: Consensus statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Clin Chem Lab Med. 2015;53:833-35.
48 Fernández-Calle P, Perich C, Ricós C. Subcapítulo 3.2. Especificaciones de la calidad. Procesos clave analíticos. Laboratorio clínico y calidad. Nuevas perspectivas. 2017. ISBN: 978-84-608-8506-1.
49 Base de datos de variación biológica. Comisión de Calidad Analítica. Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC^{ML}). http://www.seqc.es/es/comisiones/comision-de-calidad-analitica/_id:4/ (Último acceso 31/01/2019).
50 Karon BS. Glucose meter accuracy in different applications. Point of Care. 2017;16:5-8.
51 Bedini JL, Hortas L, Lirón FJ, Oliver P, González B y Grupo de Consenso y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. Recomendaciones sobre la evaluación de las prestaciones técnicas de un glucómetro. Rev Lab Clin. 2017;10:189-97.
52 Lewandrowski K. Capillary blood glucose meters in the home, clinic and hospital. Point of Care. 2017;16:3-4.
53 Base de datos POCT ONLINE. Comisión de Pruebas de laboratorio en el lugar de asistencia (POCT). Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQCML). http://www.seqc.es/poctonline (Último acceso 31/01/2019).
54 Tirimacco R, Koumantakis G, Erasmus R, Mosca A, Sandberg S, Watson ID, *et al.* Glucose meters – fit for clinical purpose. Clin Chem Lab Med. 2013;51:943-52.

55 Scandinavian evaluation of laboratory equipment for primary healthcare (SKUP) http://skup.nu/ (Último acceso 31/01/2019).
56 Ang SH, Thevarajah M, Alias Y, Khor SM. Current aspects in hemoglobin A1c detection: a review. Clin Chim Acta. 2015;15:202-11.
57 Gallagher EJ, Le Roith D, Bloomgarden Z. Review of hemoglobin A1c in the management of diabetes. Journal of Diabetes. 2009;1:9-17.
58 Mbanya JC, Henry RR, Smith U. Presidents' statement on WHO recommendation on HbA1c for diabetes diagnosis. Diabetes Res Clin Pract. 2011;93:310-1.
59 Harmonizing Hemoglobin A1c Testing. NGSP. www.ngsp.org/interf.asp (Último acceso 31/01/2019).
60 Roth J, Müller N, Lehmann T, Heinemann L, Wolf G, Müller UA. HbA1c and age in non-diabetic subjects: an ignored association? Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2016;124:637-42.
61 American Diabetes Association. Children and adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl. 1):S126–S136.
62 Lenters-Westra E, English E. Evaluating new HbA1c methods for adoption by the IFCC and NGSP reference networks using international quality targets. ClinChem Lab Med. 2017;55:1426-34.
63 Suzuki S, Koga M, Niizeki N, Furuya A, Matsuo K, Tanahashi Y, *et al*. Evaluation of glycated hemoglobin and fetal hemoglobin-adjusted HbA1c measurements in infants. Pediatr Diabetes. 2013;14:267-72.
64 Baranowska-Jazwiecka AI, Mianowska B, Fendler W, Pomykata A, Mlynarski W. Fetal hemoglobin and hemoglobin A1C level among pediatric patients with type 1 diabetes. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2016;22:48-53.
65 Hare MJ, Shaw JE, Zimmet PZ. Current controversies in the use of haemoglobin A1C. J Intern Med. 2012;271:227-36.
66 Consensus Committee of The American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and laboratory Medicine, and the international Diabetes Federation. Consensus statement on the worldwide standarization of the HbA1c measurement. Diabetes Care. 2007;30:2399-400.
67 Sacks DB. 2011 Consensus meeting on the world wide standardization of hemoglobin A(1c) measurement. Clin Chem. 2013;59:857-8.

68 Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. Clin Chem. 2001;47:153-63.
69 Kost GH, Pratumvinit B. Diabetes spatial care paths. Point of Care. 2017;16:12-31.
70 Classification and diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diab Care. 2018;41:S13-27.
71 Sreenan S, Tormey W. American Diabetes Association recommendations on haemoglobin A1C use in diabetes diagnosis: time to include point-of-care devices? Ann Clin Biochem. 2016;0:1-2.
72 Hirst JA, McLellan JH, Price CP, English E, Feakins BG, Stevens RJ, *et al.* Performance of point-of-care HbA1c test devices: implications for use in clinical practice – a systematic review and meta-analysis. Clin Chem Lab Med. 2017;55:167-80.
73 Hirst JA, Stevens RJ, Farmer AJ. Changes in HbA1c level over a 12-week follow-up in patients with type 2 Diabetes following a medication change. Plos One 2014;9:1-7.
74 Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, *et al.* Glucose management indicator (GMI): A new term for estimating A1c from continuous glucose monitoring. Diabetes Care. 2018;dc181581.
75 Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordi_u E, Calle-Pascual A, Carmena R, *et al.* Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. Diabetologia. 2012; 55: 88-93.
76 Selvin E, Parrinello CM, Sacks DB, Coresh J. Trends in prevalence and control of diabetes in the United States, 1988-1994 and 1999-2010. Ann Intern Med. 2014;160:517-25.
77 Pihoker C, Forsander G, Fantahun B, Virmani A, Luo X, Hallman M, *et al.*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. The delivery of ambulatory diabetes care to children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2014;15 Suppl 20:86-101.
78 Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, Goland RS, Haller MJ, McGill JB, *et al.* T1D Exchange Clinic Network. Evidence of a strong association between frequency of self- monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D Exchange clinic registry participants. Diabetes Care. 2013;36:2009-2014.

79 DiMeglio LA, Acerini CL, Codne E, Craig ME, Hofers SE, Pillay K, *et al*. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents and young adults with diabetes. Pediatric Diabetes. 2018;19(Suppl. 27):105-14.
80 Menéndez Torre E, Tartón García T, Ortega Millán C, Fornos Pérez JA, García Mayor R, López Fernández ML. Recomendaciones 2012 de la Sociedad Españo de Diabetes sobre la utilización de tiras reactivas para la medición de la glucemia capilar en personas con diabetes. Av Diabetol. 2012;28:3-9.
81 Schnell O, Crocker JB, Weng J. Impact of HbA1c Testing at Point of Care on Diabetes Management. J Diabetes Sci Technol. 2017;11:611-7.
82 Crocker B, Lewandrowski EL, Lewandrowski N, Gregory K, Lewandrowski K. Patient satisfaction with point-of-care laboratory testing: Report of a quality improvement program in an ambulatory practice of an academic medical center. Clin Chim Acta. 2013;424:8-11.
83 Mackenzie-Feder J, Jin A, Seccombe DW, Sirrs S, Neufeld C, Dawson KG. Agreement of Point-of-Care Capillary Glycated Hemoglobin Levels with Conventional Screening Tests for Diabetes mellitus in a Canadian First Nations Population. Can J Diabetes. 2016;40:242-6.
84 Piette JD, Milton EC, Aiello AE, Mendoza-Avelares MO, Herman WH. Comparison of three methods for diabetes screening in a rural clinic in Honduras. Rev Panam Salud Publica. 2010;28:49-57.
85 Marley JV, Oh MS, Hadgraft N, Singleton S, Isaacs K, Atkinson D. Cross-sectional comparison of point-of care with laboratory HbA1c in detecting diabetes in real-world remote Aboriginal settings. BMJ Open 2015;12: e006277.
86 AJ, Hickner JM, Alem F. Use of Point-of-Care Tests (POCTs) by US Primary Care Physicians. Sohn J Am Board Fam Med. 2016;29:371-6.
87 Health Quality Ontario. Point-of-Care Hemoglobin A1c Testing: An Evidence-Based Analysis. Ont Health Technol Assess Ser. 2014;14:1-30.
88 A Chadee, G Blackhouse, R Goeree. Point-of-Care Hemoglobin A1c Testing: A Budget Impact Analysis. Ont Health Technol Assess Ser. 2014;14:1-23.
89 Hirst JA, Stevens RJ, Smith I, James T, Gudgin BC, Farmer AJ. How can point-of-care HbA1c testing be integrated into UK primary care consul-

tations? – A feasibility study. Diabetes Res Clin Pract. 2017;130:113-20.
90 Kristensen T, Waldorff FB, Nexøe J, Skovsgaard CV, Olsen KR. Variation in Point-of-Care Testing of HbA1c in Diabetes Care in General Practice. Int J Environ Res Public Health. 2017;14:1363.
91 Kohnert KD, Heinke P, Vogt L, Salzsieder E. Utility of different glycemic control metrics for optimizing management of diabetes. World J Diabetes 2015;6:17-29.
92 American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1):S55-S64.
93 Menéndez Torre E, Tartón García T, Ortega Millán C, Fornos Pérez JA, García Mayor R, López Fernández ML. Recomendaciones 2012 de la Sociedad Española de Diabetes sobre la utilización de tiras reactivas para la medición de la glucemia capilar en personas con diabetes. Av Diabetol. 2012;28:3-9.
94 Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Glycemic control, mortality, and hypoglycemia in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Intensive Care Med. 2017;43:1-15.
95 Zapatero A, Gómez-Huelgas R, Gonzalez N, Canora J, Asenjo A, Hinojosa J, *et al.* Frequency of hypoglycemia and its impact on length of stay, mortality, and short-term readmission in patients with diabetes hospitalized in internal medicine wards. Endocr Pract. 2014;20:870-5.
96 Van den Boom W, Schroeder RA, Manning MW, Setji TL, Fiestan GO, Dunson DB. Effect of A1c and Glucose on Postoperative Mortality in Noncardiac and Cardiac Surgeries. Diabetes Care. 2018;41:782-8.
97 Navaratnarajah M, Rea R, Evans R, Gibson F, Antoniades C, Keiralla A, *et al.* Effect of glycaemic control on complications following cardiac surgery: literature review. J Cardiothorac Surg. 2018;17:10-018-0700-2.
98 American Diabetes Association.14. Diabetes care in the hospital: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl. 1):S144-S151.
99 Saigí I, Pérez A. Management of glucocorticoid induced hyperglycemia. Rev Clin Esp. 2010;210:397-403.

100 Rajendran R, Rayman G. Point-of-care blood glucose testing for diabetes care in hospitalized patients: an evidence-based review. J Diabetes Sci Technol. 2014;8:1081-90.
101 Drincic AT, Knezevich JT, Akkireddy P. Nutrition and Hyperglycemia Management in the Inpatient Setting (Meals on Demand, Parenteral, or Enteral Nutrition). Curr Diab Rep. 2017;17:59-017-0882-3.
102 Barranco RJ, Gómez-Peralta F, Abreu C, Delgado M, Palomares R, Romero F, *et al.* Incidence and care-related costs of severe hypoglycaemia requiring emergency treatment in Andalusia (Spain): the PAUEPAD project. Diabet Med. 2015;32:1520-6.
103 Álvarez-Rodríguez E, Laguna I, Rosende A, Tapia R, Martín A, López P, *et al.* Frecuencia y manejo de diabetes mellitus y de hiperglucemia en urgencias: Estudio GLUCE-URG. Endocrinol Diabetes Nutr. 2017;64:67-74.
104 Zelihic E, Poneleit B, Siegmund T, Haller B, Sayk F, Dodt C. Hyperglycemia in emergency patients-prevalence and consequences: results of the GLUCEMERGE analysis. Eur J Emerg Med. 2015;22:181-7.
105 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.
106 Agudo A, Álvarez-Rodríguez E, Caurel Z, MArtín A, Merinero R, Álvarez V, *et al.* Prevención de las complicaciones cardiovasculares asociadas a la diabetes mellitus en los servicios de urgencias. Emergencias. 2015;27:150-4.
107 St John A. The evidence to support point of care testing. Clin Biochem Rev. 2010;31:111-9.
108 Gómez-Peralta F, Abreu C, Andreu-Urioste L, Antolí AC, Rico-Fontsaré C, Martín-Fernández D, *et al.* Point-of-care capillary HbA1c measurement in the emergency department: a useful tool to detect unrecognized and uncontrolled diabetes. Int J Emerg Med. 2016;9:7.
109 Silverman RA, Thakker U, Ellman T, Wong I, Smith K, Ito K, *et al.* Hemoglobin A1c as a screen for previously undiagnosed prediabetes and diabetes in anacute-caresetting. Diabetes Care. 2011;34:1908-12.
110 Petersen JR, Omoruyi FO, Mohammad AA, Shea TJ, Okorodudu AO, Ju H. Hemoglobin A1c: assessment of three POC analyzers relative to a central laboratory method. Clin Chim Acta. 2010;411:2062–6.

111 Ginde AA, Cagliero E, Nathan DM, Camargo Jr CA. Point-of-care glucose and hemoglobin A1c in emergency department patients without known diabetes: implications for opportunistic screening. Acad Emerg Med. 2008;15:1241-7.
112 Charfen MA, Ipp E, Kaji AH, Saleh T, Qazi MF, Lewis RJ. Detection of undiagnosed diabetes and prediabetic states in high-risk emergency department patients. Acad Emerg Med. 2009;16:394-402.
113 Van den Berghe G, Wouters 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.
114 Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Mélot C, Annane D, Groeneveld J, et al. A prospective randomized multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. Intensive Care Med. 2009;35:1738-48.
115 Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K; German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med. 2008;358:125-39.
116 NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med. 2009;360:1283-97.
117 Krinsley JS. Glycemic control in the critically ill: What have we learned since NICE-SUGAR? Hosp Pract. 2015;43:191-7.
118 Mahmoodpoor A, Hamishehkar H, Beigmohammadi M, Sanaie S, Shadvar K, Soleimanpour H, *et al*. Predisposing factors for hypoglycemia and its relation with mortality in critically ill patients undergoing insulin therapy in an intensive care unit. Anesth Pain Med. 2016;6:e33849.
119 Krinsley JS, Schultz MJ, Spronk PE, Harmsen RE, van Braam Houckgeest F, van der Sluijs JP, *et al*. Mild hypoglycemia is independently associated with increased mortality in the critically ill. Crit Care. 2011;15:R173.
120 NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Liu B, Chittock DR, Norton R, Myburgh JA, McArthur C, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. N Engl J Med. 2012;367:1108-18.
121 Fahy BG, Sheehy AM, Coursin DB. Glucose control in the intensive care unit. Crit Care Med. 2009;37:1769-76.

122 Manzanares W, Aramendi I. Hiperglucemia de estrés y su control con insulina en el pacientecrítico: evidencia actual. Med Intensiva. 2010;34:273-81.
123 Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. Crit Care Med. 2008;36:3008-13.
124 Farrokhi F, Chandra P, Smiley D, Pasquel FJ, Peng L, Newton CA, et al. Glucose variability is an independent predictor of mortality in hospitalized patients treated with total parenteral nutrition. Endocr Pract. 2014;20:41-5.
125 Lanspa MJ, Dickerson J, Morris AH, Orme JF, Holmen J, Hirshberg EL. Coefficient of glucose variation is independently associated with mortality in critically ill patients receiving intravenous insulin. Crit Care. 2014;18:R86.
126 Signal M, Le Compte A, Shaw GM, Chase JG. Glycemic levels in critically ill patients: are normoglycemia and low variability associated with improved outcomes? J Diabetes Sci Technol. 2012;6:1030-7.
127 Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ; A1c- Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. Diabetes Care. 2008;31:1473-8.
128 Chen PC, Liao WI, Wang YC, Chang WC, Hsu CW, Chen YH, *et al.* An elevated glycemic gap is associated with adverse outcomes in diabetic patients with community-acquired pneumonia. Medicine (Baltimore). 2015;94:e1456.
129 Liao WI, Lin CS, Lee CH, Wu YC, Chang WC, Hsu CW, *et al.* An elevated glycemic gap is associated with adverse outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. Sci Rep. 2016;6:27770.
130 Liao WI, Sheu WH, Chang WC, Hsu CW, Chen YL, Tsai SH. An elevated gap between admission and A1C-derived average glucose levels is associated with adverse outcomes in diabetic patients with pyogenic liver abscess. PLoS One 2013;8:e64476.
131 Liao WI, Wang JC, Chang WC, Hsu CW, Chu CM, Tsai SH. Usefulness of glycemic gap to predict ICU mortality in critically ill patients with diabetes. Medicine. 2015;94:e1525.
132 Roberts GW, Quinn SJ, Valentine N, Alhawassi T, O'Dea H, Stranks SN, et al. Relative hyperglycemia, a marker of critical illness: introducing the stress hyperglycemia ratio. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:4490-7.

133 Qaseem A, Chou R, Humphrey LL, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Clinical Guidelines Committee of the American College of P. Inpatient glycemic control: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Am J Med Qual. 2014;29:95-8.
134 Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, Agus M, Braithwaite SS, Deutschman C, *et al.* Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. Crit Care Med. 2012;40:3251-76.
135 Kompoti M, Michalia M, Salma V, Diogou E, Lakoumenta A, Clouva- Molyvdas PM. Glycated hemoglobin at admission in the intensive care unit: clinical implications and prognostic relevance. J Crit Care. 2015;30:150-5.
136 Marik PE, Egi M. Treatment thresholds for hyperglycemia in critically ill patients with and without diabetes. Intensive Care Med. 2014;40:1049-51.
137 Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N, *et al.* Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. Diabetologia. 2005;48:1135-41.
138 Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol. 1982;144:768-773.
139 National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes. 1979;28:1039-1057.
140 Murphy HR, Roland JM, Skinner TC, Simmons D, Gurnell E, Morrish NJ, *et al.* Effectiveness of a regional prepregnancy care program in women with type 1 and type 2 diabetes: benefits beyond glycemic control. Diabetes Care. 2010;33:2514-20.
141 Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2005;352:2477-86.
142 Asistencia a la gestante con diabetes. Guía de práctica clínica. Av Diabetol. 2014;31:45-59.
143 Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: A large, population-based study. Diabetes Care. 2009;32:2005-9.

144 McGrath RT, Glastras SJ, Hocking SL, Fulcher GR. Large-for-Gestational-Age Neonates in Type 1 Diabetes and Pregnancy: Contribution of Factors Beyond Hyperglycemia. Diabetes Care. 2018;41:1821-8.
145 Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, *et al.* Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. Lancet. 2017;390:2347-59.
146 American Diabetes Association. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2019;42:S71-S80.
147 Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. Diabetes Care. 2007;30:1920-5.
148 Nielsen LR, Ekbom P, Damm P, Glümer C, Frandsen MM, Jensen DM, *et al*. HbA1c Levels are Significantly Lower in Early and Late Pregnancy. Diabetes Care. 2004;27:1200-1.
149 Acosta D, Balsells M, Ballesteros M, Bandres MO, Bartha JL, Bellart J, *et al*. Asistencia a la gestante con diabetes. Guía de práctica clínica actualizada en 2014. Av en Diabetol. 2015;31:45–59.
150 Sexto comunicado Foro AF-FC, Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales. Madrid, 14 de junio 2016.
151 Risøy AJ, Kjome RLS, Sandberg S, Sølvik UØ. Risk assessment and HbA1c measurement in Norwegian community pharmacies to identify people with undiagnosed type 2 diabetes - A feasibility study. PloS One 2018;13: e0191316.
152 Papastergiou J, Folkins C, Li W. Community pharmacy-based A1c screening: A Canadian model for diabetes care. Int J Pharm Pract. 2015 Doi:10.1111/ijpp.12228
153 Santschi V, Chiolero A, Paradis G, Colosimo AL, Burnand B. Pharmacist interventions to improve cardiovascular disease risk factors in diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Care. 2012;35:2706-17.
154 Pousinho S, Morgado M, Falcão A, Alves G. Pharmacist Interventions in the Management of Type 2 Diabetes mellitus: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. J Manag Care Spec Pharm. 2016;22:493-515.
155 GPP guidelines FIP publication ES 2011. En https://www.fip.org/files/fip/WHO/GPP%20guidelines%20FIP%20publication_final.pdf. (Último acceso 31/01/2019).

156 Hirsch JD, Bounthavong M, Arjmand A, Ha DR, Cadiz CL, Zimmerman A *et al*. Estimated Cost-Effectiveness, Cost Benefit, and Risk Reduction Associated with an Endocrinologist-Pharmacist Diabetes Intense Medical Management "Tune-Up" Clinic. J Manag Care Spec Pharm. 2017;23:318-26.
157 ØrvimSølvik U, Risøy AJ, Kjome RLS, Sandberg S. Quality Control of Norwegian Pharmacy HbA1c Testing: A Modest Beginning. J Diabetes Sci Technol. 2018;1:1932296818766378.