

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

Comparación del dispositivo portátil para determinación cuantitativa de glucosa SD CodeFree®
frente al método de Glucosa Oxidasa (GOD) en sangre venosa en el paciente diabético

Informe de Tesis

Presentado por

Lis Mariana Jerez Meza

Para optar por el título de

Química Bióloga

Guatemala, agosto del 2012

JUNTA DIRECTIVA

Oscar Cobar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, M.A.	Secretario
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal I
Dr. Sergio Alejandro Melgar Valladares	Vocal II
Lic. Luis Antonio Gálvez Sanchinelli	Vocal III
Br. Fausto René Beber García	Vocal IV
Br. Carlos Francisco Porras López	Vocal V

DEDICATORIA

A Dios

A la Universidad de San Carlos de Guatemala

A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

A mis padres:

Mauro Vicente Jerez de la Cruz y María Meza Higueros

A mis hermanas:

Mary Alicia Jerez y Ana Cecilia Jerez

A mi esposo:

Víctor Hugo Pérez De León

A mi hija:

Marcela

INDICE

I.	RESUMEN	1
II.	INTRODUCCIÓN	3
III.	ANTECEDENTES	4
	A. Diabetes mellitus	4
	B. Factores de riesgo	7
	C. Semiología/Manifestaciones clínicas	8
	D. Diagnóstico	9
	E. Complicaciones	9
	F. Control y autocontrol	10
	G. Medición de glucosa	11
IV.	JUSTIFICACIÓN	20
V.	OBJETIVOS	22
VI.	HIPÓTESIS	23
VII.	MATERIALES Y MÉTODOS	24
VIII.	RESULTADOS	33
IX.	DISCUSION DE RESULTADOS	38
X.	CONCLUSIONES	42
XI.	RECOMENDACIONES	43
XII.	REFERENCIAS	44
XIII.	ANEXOS	45

I. RESUMEN

La Diabetes mellitus (DM) se ha convertido una enfermedad que afecta a un gran número de la población mundial adulta y comprende una serie de trastornos metabólicos crónicos que afectan seriamente la salud. La Asociación Americana de Diabetes (ADA) la cataloga como una de las enfermedades con mayor índice de morbilidad y mortalidad a nivel mundial.

Se realizó un estudio de diseño pareado, con una muestra de 500 pacientes diabéticos, quienes asistieron al Patronato del Diabético y 100 pacientes control, escogidos al azar. El criterio de inclusión fue hombre o mujer diagnosticado con diabetes mellitus tipo 2 que asistió a consulta del Patronato del Diabético, mientras que para el grupo control fue no presentar sospecha ni antecedentes de la enfermedad. El estudio se realizó en el período de septiembre a noviembre del 2011. El análisis se realizó comparando la concentración de glucosa sanguínea por dos metodologías: una muestra capilar en dispositivo portátil para el monitoreo CodeFree® y una muestra venosa en un equipo semiatomizado (metodología de referencia), ambos utilizando la reacción química de la glucosa oxidasa para su cuantificación. Las muestras fueron tomadas al mismo tiempo y bajo las mismas condiciones en todos los pacientes. La muestra se estratificó para su análisis según lo establecido por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) bajo los siguientes criterios: como pacientes diabéticos con valores normales de glucosa a aquellos que con concentraciones entre 75 y 110 mg/dL, como pacientes diabéticos controlados aquellos con concentración de glucosa entre 111 y 140 mg/dL y pacientes diabéticos no controlados a aquellos con valores mayores a 140 mg/dL. El criterio de aceptación según la evaluación existente del desempeño del dispositivo CodeFree® fue el no presentar diferencias mayores de ± 20 mg/dL en las muestras con concentración de glucosa mayor a 75mg/dL

El análisis estadístico demostró que no existe diferencia significativa ($p > 0.05$) entre ambas metodologías cuando son utilizadas en pacientes diabéticos (IC 95% -8.79 a -3.36), es decir que ambas metodologías son equivalentes en este grupo. Se concluyó que los valores con mejores resultados y mejor coincidencia corresponden para la población

diabética en general y para el grupo identificado como diabéticos no controlados (valores altos de glucosa, con un coeficiente de concordancia (r_c) de 0.95 y de 0.86 respectivamente. Se realizó un análisis de pendiente entre los resultados obtenidos con el método de determinación de glucosa en muestra venosa (metodología de referencia), como variable independiente, siendo en cada uno de los caso una relación lineal significativa y se observó que r^2 mejora con valores mayores a 140 mg/dL.

II. INTRODUCCIÓN

La Diabetes mellitus (DM) corresponde una serie de trastornos metabólicos crónicos que afectan seriamente la salud de la población, en su gran mayoría, adulta. Representa una de las principales enfermedades con mayor índice de morbilidad y mortalidad a nivel mundial (American Diabetes Association 2003). El control y monitoreo de glucosa en sangre mejora considerablemente la calidad de vida del paciente, lo cual se logra con la adherencia al tratamiento y el autocontrol. Existen muchos dispositivos en el mercado que proporcionan al paciente una herramienta útil para el automonitoreo de niveles de glucosa en sangre desde la comodidad de su hogar. Expertos de la Federación Internacional de la Diabetes han insistido en la importancia del autocontrol de glucosa en sangre en las personas diagnosticadas con DM tipo 2, obligando al paciente a conocer cómo le está afectando sus pautas de vida como ejercicio, alimentación y tratamiento, incrementando así la autonomía del paciente respecto a su enfermedad.

Las personas con Diabetes tienen dos veces más riesgo de mortalidad que la población en general. Por toda esta serie de razones, se debe proveer un dispositivo fácil de usar, fácil de llevar, pero lo más importante a considerar es que proporcione resultados confiables, que permitan tomar las decisiones más acertadas durante el rumbo de la enfermedad, especialmente en la clínica del paciente (American Diabetes Association 2003). El propósito de esta investigación fue evaluar el dispositivo portátil SD CodeFree® para la medición de glucosa a través de punción capilar y comparar los resultados frente a punción venosa por el método de la glucosa oxidasa en pacientes diabéticos que acudieron al Patronato del Diabético Central. Se realizó un análisis de la correlación de concordancia, análisis de t de student, regresión y análisis de pendiente. Se estratificó a la población según su concentración de glucosa en sangre como: pacientes diabéticos en general, pacientes diabéticos con valores normales (75-110 mg/dL), pacientes diabéticos controlados (111-140 mg/dL) y pacientes diabéticos no controlados (>140 mg/dL). Los resultados obtenidos en pacientes diabéticos, quienes generalmente manejan niveles altos de glucosa, se analizaron de esta manera, evaluando las diferentes metodologías, ya que a que el dispositivo portátil es la primera herramienta con la que este tipo de pacientes cuenta para su terapia y autocontrol.

ANTECEDENTES

H. Diabetes mellitus

1. Definición

Se define la Diabetes mellitus (DM) como el “conjunto de trastornos de tipo metabólico que afectan diferentes tejidos y órganos de forma crónica, en especial, ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos”. Afecta fundamentalmente a los hidratos de carbono (hiperglucemia crónica), aunque también las alteraciones son extensibles al metabolismo lipídico y protéico (Delgado, 2002).

2. Epidemiología

DM corresponde a una enfermedad endocrina muy frecuente, con altos índices de morbilidad y mortalidad. Es la patología de índole endocrina más frecuente.

Estadísticas a nivel mundial informan aproximadamente la existencia de 165 millones de personas con DM en el año 2000 y para el año 2010 esta cifra ascendió a 239 millones. Este incremento se asocia con los cambios en estilos y hábitos de vida. Algunos datos, reflejan que posiblemente el 50% de las personas con diabetes no han podido ser diagnosticadas y que aproximadamente el 20% de los que son diagnosticados ya presentaban complicaciones crónicas (Delgado, 2002).

Debido a que la mayoría de los países de América Latina y el Caribe no realizan vigilancia epidemiológica de DM en adultos, no hay mucha información sobre la prevalencia de esta enfermedad, pero se estima que solamente en Latinoamérica hay aproximadamente 20 millones de personas viviendo con DM tipo 2, según las Guías de las Asociación Latinoamericana de la Diabetes (ALAD) de diagnóstico, control y tratamiento de la DM Tipo 2.

Un estudio realizado por el Taller de la iniciativa centroamericana de diabetes (IV Taller de la Iniciativa Centroamericana de Diabetes), refleja que en Guatemala hubo una prevalencia de diabetes de 8.4% en el 2003, acompañado de sobrepeso (56%) como principal factor de riesgo. Los resultados del estudio

demonstraron que las personas mayores de 40 años tienen 4 veces más riesgo de DM y las personas hipertensas 9 veces más (Vigilancia y Control de Diabetes en Centroamérica, 2003).

En un estudio reciente se demostró que en la mayoría de los países de América Latina y el Caribe la prevalencia de diabetes es más elevada en mujeres que en hombres (Barceló, 2001).

3. Clasificación

La Asociación Americana de Diabetes (ADA por sus siglas en inglés) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), plantearon categorías de pacientes y un grupo de personas que suelen manifestar glicemias anormales con alto riesgo de desarrollar la enfermedad (American Diabetes Association, 2003).

a. Diabetes mellitus tipo 1 (DM1)

Al referirse a este tipo de enfermedad Cabrera define que:

En este tipo de diabetes existe destrucción de las células beta del páncreas con deficiencia total de la hormona insulina, por esta razón los pacientes son insulino dependientes. Se presenta una tendencia hacia la cetoacidosis. También recibe el nombre de diabetes juvenil, ya que suele presentarse en edad temprana.

La DM 1 se clasifica en Diabetes Autoinmune, en la cual cerca del 85-95% de los pacientes presentan marcadores positivos a anticuerpos anti islotes (ICAs), anti decarboxilasa del ácido glutámico (antiGADs) y anti tirosina fosfatasa IA2 e β , y en Diabetes ideopática, la cual se presenta de la misma manera en términos metabólicos, pero no se encuentran marcadores de autoinmunidad (Cabrera, 2000).

b. Diabetes mellitus tipo 2 DM2

La DM2 puede ser asintomática durante muchos años, por lo que muchos pacientes ya presentan complicaciones en el momento del

diagnóstico. Descrita como una diabetes con insulino resistencia y deficiencia (no total) de la hormona insulina. Esta enfermedad suele presentarse en pacientes mayores, con ciertos factores de riesgo. No hay tendencia a la acidosis y puede tratarse con dieta e hipoglucemiantes orales, en pacientes no controlados se recurre a la insulina como tratamiento (Cabrera, 2000).

Para las Guías de las Asociación Latinoamericana de la Diabetes (ALAD) de diagnóstico, control y tratamiento de la DM 2 este tipo de diabetes se presenta principalmente en población adulta, aunque actualmente es frecuente en niños y jóvenes obesos y desde el punto de vista fisiopatológico. La DM 2 se puede dividir en predominantemente insulinoresistente con deficiencia relativa de insulina y predominantemente con un defecto secretor de la insulina o sin resistencia a la insulina (Aschner, 2000).

La DM2 exhibe tres fases bien definidas: en primer término se presenta un estado de resistencia periférica a la insulina, asociado a cifras normales de glucemia, pues hay un incremento de la producción de esta hormona; en una etapa ulterior, a medida que la resistencia a la acción hormonal es más prominente, la hiperproducción de insulina no es suficiente para controlar las cifras de glucosa en sangre y, en consecuencia, aparece hiperglucemia postprandial. Por último, ocurre la insuficiencia de las células beta y disminuye la síntesis de insulina, de modo que aparece hiperglucemia en ayuno (Aschner, 2000).

c. Diabetes gestacional

Este tipo de diabetes se manifiesta en mujeres embarazadas a lo largo del período gestacional con niveles altos de glucosa en la sangre que desaparece al finalizar el embarazo o en raras ocasiones persiste la intolerancia a la glucosa o diabetes clínica. Suele asociarse con mayor riesgo en el embarazo y parto, además se presenta una diabetes clínica después de 15 años en el 60% de los casos (Cabrera, 2000).

d. Otros tipos específicos de diabetes

En este grupo de pacientes se incluyen aquellos que poseen defectos a nivel genético de la función propiamente de la célula beta, como la llamada Iniciadora de Diabetes en la juventud (MODY por sus siglas en inglés). Cabrera (2000) incluye también a pacientes que presentan toxicidad por fármacos y manifiestan una diabetes secundaria a agentes infecciosos y algunas enfermedades. Todos estos casos se catalogan como diabetes secundarias, ya que la DM1 y DM2 son primarias. Se ha observado una respuesta anormal a una carga elevada de glucosa oral, lo que se asocia a un riesgo mayor al desarrollo de diabetes clínica. Una glicemia alterada en ayunas sugiere la realización de la prueba de sobrecarga de glucosa (Cabrera, 2000).

i. Factores de riesgo

Dentro de los principales factores de riesgo se encuentran la edad. En un estudio se comprobó que la edad promedio de los pacientes que presentan la enfermedad es de 50 años. El riesgo a padecerla aumenta después de los 40 años (Salama, 2001).

Odgen (2003) expone que un segundo, pero no menos importante factor de riesgo es la obesidad, la cual es una enfermedad crónica tratable y prevenible, caracterizada por la acumulación de un exceso de grasa en el cuerpo, que provoca efectos adversos severos. Además del grave daño que produce por sí misma, se suma a la asociación de la patología grave como la DM 2 que es una de las comorbilidades más asociadas al exceso de grasa corporal (Odgen, 2003).

A lo largo del embarazo tienen lugar una serie de modificaciones hormonales que van reduciendo paulatinamente la sensibilidad insulínica. A partir de la 7ª semana en que comienza la elevación de la hormona lactógeno placentaria y el cortisol materno, comienza el aumento de la resistencia insulínica que llega a su máxima expresión en el 3º trimestre. Se ha encontrado una reducción de la sensibilidad insulínica de más del 50% durante el 3º trimestre comparado con el 1º trimestre. (Almirón, 2005).

El cortisol y la hormona lactógeno placentaria son diabetogénicos y el momento de su máximo efecto se manifiesta en la 26ª semana de gestación. La progesterona, otra hormona antiinsulínica ejerce su máximo de acción en la semana 32ª. Por lo dicho, la 26ª y la 32ª semanas de gestación son de gran trascendencia desde el punto de vista metabólico (Alvariñas, 2001).

J. Semiología/Manifestaciones clínicas

1. Los síntomas cardinales atribuibles a la hiperglucemia

Son tres síntomas principales y más evidentes: poliuria, conocido también como gasto urinario excesivo, síntoma que consiste en una emisión de un volumen de orina superior al esperado. Se define como poliuria a un volumen de excreción superior a 2,5 litros/24 horas para adultos y superior a 2-2,5 litros/24 horas para niños; polidipsia como la ingesta excesiva de líquidos y polifagia, como un trastorno de tipo alimenticio en el que se incrementa la necesidad de comer (García Nieto, 2002).

Algunos pacientes suelen manifestar astenia o cansancio, y que en las personas diabéticas se debe a la falta de utilización de glucosa como fuente de energía. La pérdida de peso involuntaria es ausencia de restricción dietética es una manifestación secundaria de la diabetes (Harrison, 2002).

2. Síntomas secundarios

Es muy importante tomar en cuenta otros síntomas que pueden aparecer antes, o después de los síntomas más característicos. Estos síntomas por ser menos obvios reciben el nombre de secundarios, siendo los más frecuentes: picores generalizados o en genitales, propensión a infecciones de la piel (panadizos, forúnculos), infecciones de las encías, aflojamiento de los dientes, dolores y hormigueo en las extremidades, alteraciones en la vista. Cuando aparecen estos síntomas se recomienda realizar análisis diagnósticos (Harrison, 2002).

K. Diagnóstico

Los criterios diagnósticos de ADA y OMS (2003) establecen son los siguientes:

- Glucemia plasmática mayor o igual a 200 mg/dL en cualquier momento del día, junto con síntomas cardinales de diabetes.
- Glucemia plasmática en ayunas mayor o igual a 126 mg/dL.
- Glucemia plasmática mayor de 200 mg/dL a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa (75 g.)

Cualquiera de los anteriores debe ser confirmado un día diferente, con el mismo u otro criterio, salvo en presencia de descompensación hiperglucémica franca (American Diabetes Association, 2003).

L. Complicaciones

La incidencia de complicaciones en pacientes con DM 2 corresponde a las de tipo micro vasculares (nefropatía y retinopatía) y macro vasculares (enfermedades coronarias, cerebro vasculares y vasculares periféricas) ya que la edad y la duración de la DM 2 son los principales factores de riesgo no controlables (Aschner, 2000).

Gran parte de estas condiciones terminan con necesidades hospitalarias, lo que incrementa un gran costo a la sociedad. Uno de cada dos pacientes presenta complicaciones bastante serias (Holman, 2002).

Se define a la retinopatía diabética como la presencia de lesiones retinianas microvasculares típicas en una persona con diabetes. Dentro de esta clasificación se observa con bastante frecuencia microneurismas, hemorragias, exudados gruesos, manchas en algodón, anormalidades microvasculares intraretinianas, sangrados venosos, nuevos vasos y tejido fibroso. Según el

sistema Wisconsin puede clasificarse en retinopatía diabética no proliferativa, retinopatía diabética proliferativa y edema macular. El pie diabético es una de las complicaciones que puede causar la diabetes. Aproximadamente el 50% de las amputaciones de extremidades inferiores no traumáticas son en los pacientes diabéticos y aproximadamente la misma cantidad de los mismos se presentan con lesiones en los pies cuando acuden a los centros de salud. La enfermedad del pie diabético se considera como un grupo de síndromes que dan como resultado morbilidad y posible amputación, estos son: neuropatía, isquemia, infección, pérdida de tejido y ulceración (Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, 2007).

La neuropatía, isquemia e infección las más comúnmente encontradas. El paciente diabético presenta la enfermedad microvasculares diabética, causante de la neuropatía que lleva a la pérdida de la sensación en los pies causando: perdida del tejido y ulceración. La isquemia es causada por la pérdida de circulación debida a enfermedad arterial periférica y cuando la infección ataca y acompaña a cualquiera de estos dos factores causa un daño considerable en el pie diabético (Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, 2007).

M. Control y autocontrol

La diabetes es una enfermedad que requiere control para poder evitar las complicaciones que pueden llegar a suceder. Los beneficios del autocontrol permanecen ocultos a corto plazo, sin embargo se ha comprobado que el control glucémico en el presente puede ayudar a reducir riesgos en el futuro. Debido a que la diabetes es una enfermedad para toda la vida, es muy difícil que el paciente permanezca permanentemente en el régimen de tratamiento, que incluye: control de glucosa periódicamente, adecuados hábitos alimenticios y adherirse estrictamente a la terapia con medicamentos (Holman, 2002).

1. Autocontrol glucémico capilar

Este constituye una de las herramientas más importantes para el tratamiento de los pacientes con DM2 según lo explica León (1999). Es muy importante que el paciente se adhiera y acepte un dispositivo que le permita conocer los valores de glucosa capilar. Es una manera fácil de evaluar el control metabólico de los pacientes. Es importante saber que este tipo de pruebas no sustituye la evaluación diagnóstica del médico apoyado en exámenes de laboratorio (León, 1999).

Por muchos años la efectividad del tratamiento dependía básicamente en la sintomatología del paciente y en las mediciones de glucosa en orina por metodologías semicautivas, lo cual se considera actualmente de poco valor pues el intervalo del umbral renal corresponde 180-200 mg/dL (León, 1999).

Es muy importante que el paciente reconozca la importancia del autocontrol y debe ser motivado a controlar su enfermedad. La mayoría de glucómetros se consideran precisos y muy fáciles de utilizar, pues solamente se necesita un medidor, una tira reactiva y una lanceta con disparador. Las características que varían entre uno y otro, son principalmente el tiempo de medición, la cantidad de muestra y el rango de medición. Es muy importante reconocer que las variaciones de hematocrito suelen ser una de las más importantes fuentes de variación y que el almacenamiento de datos es importante para que el médico pueda analizar el comportamiento de la enfermedad en el paciente (Gómez, 2001).

N. Medición de glucosa

1. Historia

Se reconoce la importancia de la medición de glucosa en fluidos biológicos desde tiempos muy antiguos, los primeros datos se encuentran en un papiro del

antiguo Egipto escrito en el año 1500 A.C. en este manuscrito se pueden observar varias medidas para combatir la exagerada excreta de orina. Por otra parte en India, los Vedas describen una orina pegajosa y se reporta la observación que ciertos insectos tenían a la orina de algunas personas, de la cual se refiere, tenía sabor dulce (Turnes, 2007).

No fue hasta el año 1000 A.C. que el padre de la medicina india, Susruta, diagnostica Diabetes mellitus, posteriormente los griegos describen la misma patología. La diferencia entre la diabetes mellitus y la diabetes insípida (en la cual se excretas grandes cantidades de orina, acompañada de sed intensa) fue observada por Arateo. Cuando comenzaron a aparecer las pruebas de laboratorio, Dobson, en 1776, fue el primero en demostrar la presencia de azúcar en la orina de ciertos pacientes, y no fue hasta en 1798 que Rollo confirma la presencia de azúcar en sangre. En 1869 Langerhans describe los islotes en el páncreas y en 1921, Banting y Best descubren la disminución de glucosa en perros pancreatectomizados con un extracto del páncreas. Luego de este importante descubrimiento se desarrolla la insulina humana a través de la ingeniería genética, y se han realizado grandes avances hasta la actualidad (Turnes, 2007).

2. Medición de glucosa sanguínea

Se refiere a la medición de la sustancia química específica conocida como glucosa y Tietz concretó los siguientes métodos para su determinación:

a. Métodos químicos para determinación de glucosa en sangre.

i. Métodos químicos de reducción.

Dentro de los más antiguos y más utilizados están el método de Folin Wu, con formación de cuerpos cuprosos y el método de Nelson – Somogyi, que utiliza sulfato de zinc en hidróxido de bario (Tietz, 1986).

ii. Métodos químicos cromogénicos

α. Método de la ortotoluidina.

La o-toluidina se condensa inicialmente con el grupo aldehído de la glucosa para formar una mezcla en equilibrio de la glucosilamina y la base de Schiff correspondiente. Las reacciones que tienen lugar después de la condensación original producen una mezcla de cromógenos verdes con una longitud de onda analítica a 630 nm. Se ha evidenciado sus efectos cancerígenos. (Tietz, 1986).

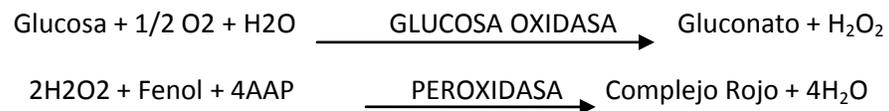
β. Colorimétricos Fructosamina

Es muy estable, sensible y útil para determinar glucosa, pero el empleo de demasiados reactivos, y lo complicado de la marcha, no es práctico para un análisis de rutina (Tietz, 1986).

iii.. Métodos químicos enzimáticos

α. Método de Trinder (oxidasa/peroxidasa (GOD/PAP))

La reacción de la glucosa oxidasa junto con una reacción auxiliar se ha utilizado ampliamente para la determinación de la glucosa en los fluidos biológicos. Se han desarrollado multitud de reacciones auxiliares distintas a fin de mejorar la especificidad global del sistema de reacción o para retener la especificidad inherente de la glucosa oxidasa (Trinder, 1972).



El método enzimático se basa en la especificidad de la enzima glucosa oxidasa (GOD) por la β -D-glucosa. La enzima cataliza la oxidación de la glucosa por oxígeno molecular dando el D-gluconato y peróxido de hidrógeno (H_2O_2 , agua oxigenada) (Trinder, 1972).

Para detectar y cuantificar esta oxidación se ocupa una reacción acoplada. En forma cuantitativa el H_2O_2 es oxidado por un reactivo comercial (4-aminofenazona (4-AF) y 4-hidroxibenzoato), reacción catalizada por la enzima peroxidasa, para dar como producto un compuesto coloreado rojo (quinonimina) que se cuantifica midiendo la absorbancia a 505 nm. La Absorbancia es proporcional a la concentración de glucosa en la muestra (Trinder, 1972).

β . Hexokinasa/Deshidrogenasa

La glucosa es fosforilada con trifosfato adenosina (ATP) en la reacción catalizada por hexokinasa (HK). La glucosa -6-fosfato (G6P) formada es oxidada con la reducción concomitante de nicotinamida adenina dinucleotida (NAD) a la NADH en la reacción catalizada por la glucosa-6-fosfato-dehidrogenasa (G6PDH). La formación de NADH ocasiona un incremento en la absorbancia a 340 nm directamente proporcional a la concentración de glucosa.

b. Tipos de prueba para la cuantificación de glucosa sanguínea

i. Hemoglobina glicosilada

La hemoglobina glicosilada es una proteína que transporta el oxígeno dentro de los glóbulos rojos, que se forma por la unión de la hemoglobina con la glucosa, dependiendo de las concentraciones crónicas del glúcido, es decir, a mayor cantidad de glucosa por mayor tiempo, se forma más cantidad de Hb glicosilada. La hemoglobina (Hb)

A1c es un producto de glicosilación no enzimática, donde la molécula de glucosa se une a la valina N-terminal de cada cadena β de la hemoglobina. Se ha demostrado que es necesario determinar la concentración de Hb A1c, para valorar la calidad del control metabólico, sobre todo en pacientes que manejan glicemias en ayunas con valores menores a 180 mg/dL. Debido a que la vida media del eritrocito es de 120 días, se puede conocer el promedio de glucosa que el paciente manejó durante ese periodo de tiempo (Bernard, 2001).

ii. Glucosa en suero y plasma

En esta prueba se utiliza una muestra obtenida de punción venosa. Requiere la posterior separación del suero o plasma sanguíneo para conocer la concentración de glucosa en sangre. La muestra se recolecta en un tubo, para luego ser procesada en un laboratorio clínico, ya sea por equipos semi automatizados o completamente automatizados. Los resultados obtenidos a partir de estas muestras son los más confiables, y con los cuales el médico debe apoyar su diagnóstico y tratamiento (Tierney, 2001).

iii. Glucosa en sangre capilar

Para la cuantificación de una muestra de sangre capilar es necesaria la utilización de un medidor de glucosa o glucómetro. Este método es muy utilizado ya que le permite al paciente autorealizarse la prueba, siendo una manera fácil y económica de control. Es importante mencionar que si no se utiliza de forma correcta, puede proporcionar datos incorrectos, por lo que se debe buscar un dispositivo robusto y sencillo de utilizar.

iv. Inontoforesis reversa

Esta metodología se basa en un paso de bajas corrientes eléctricas de forma constante entre dos electrodos que se aplican

sobre la piel. Esto se realiza por medio de iones electrolíticos que están en el cuerpo, la tasa de cambio del movimiento produce una carga de corriente que es extraída fuera del cuerpo a través de la piel. Las moléculas descargadas incluyen glucosa en este flujo electrosomático. El objetivo final del proceso es la extracción de glucosa en el cátodo, dicha concentración se mide en un biosensor al producirse oxígeno (Tierney, 2001).

3. Glucómetro

a. Generalidades

Es un dispositivo cuya finalidad es la el análisis y determinación de la concentración de glucosa en sangre (mg/dL o mmol/L). En un instrumento básico para el paciente diabético, ya que es indispensable para su monitoreo y autocontrol. Las mediciones que realiza pueden establecer estados de hipoglicemia, normoglicemia e hiperglicemia. Es muy importante mencionar que un resultado proporcionado por estos dispositivos se deben tomar para criterio diagnóstico (Karter, 2001).

En los años 70 aparecieron los primeros medidores cuantitativos de glucosa basándose en fotometría simple detectando los cambios de color que se producían en una fase sólida, con su posterior lavado y secado. Esto representaba un gran inconveniente, pues requería mucha manipulación por parte del paciente.

Explica que actualmente han sido desplazados por dispositivos mas simples que se basan en métodos electroquímicos, que proporcionan mayor precisión y disminuyen considerablemente la cantidad de muestra requerida (Karter, 2001).

Dentro de las principales características que varían en los modelos se encuentran: el tamaño, la fuente de energía (batería o eléctrica), tiras de

muestra (desechables) o discos (reutilizables), calibración (código de chip), volumen de la muestra (los modelos mas antiguos requieren un volumen mayor), tiempo de medición (de 3 a 60 segundos) y unidades de medición (Karter, 2001).

b. Metodología de medición

i. Reflectometría

Mide la luz reflejada desde el reactivo después de que ha experimentado una reacción química (oxidación enzimática de la glucosa). En la reacción se produce un producto cromático. La intensidad del color es proporcional a la cantidad de glucosa presente (Peter, 2004).

ii. Biosensores

Mide la corriente eléctrica producida por la sangre presente en el reactivo (esta corriente se genera por la oxidación de la glucosa). Los biosensores son una herramienta o un sistema analítico compuesto por un material biológico que está inmovilizado, en este caso son las enzimas, las cuales están en contacto con un sistema transductor adecuado que convierte la señal bioquímica en una señal eléctrica que se puede cuantificar (Peter, 2004).

Para ser viable un biosensor debe cumplir ciertos requisitos como: exactitud, buena resolución, rango dinámico, (rango de medición que varíe en concentraciones bajas y altas) velocidad de respuesta, compensación de temperatura, insensibilidad frente a interferencias eléctricas o del medio ambiente y posibilidad de calibración y testeo.

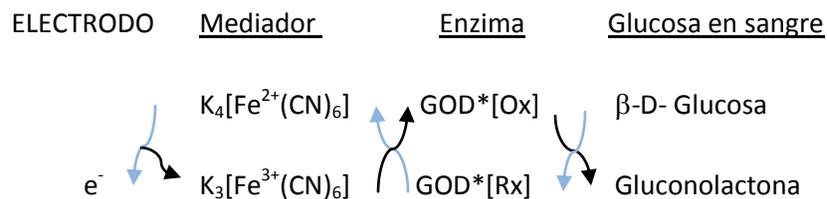
En el XII Seminario de Ingeniería Biomédica se especificaron que existen tres tipos de transductores que son utilizados para medir la concentración de glucosa:

- Sensores de oxígeno, los cuales miden la concentración de oxígeno, convirtiéndola en una corriente eléctrica.
- Sensores de pH, miden la producción de ácido glucónico, convirtiendo el cambio de pH en una diferencia de potencial.
- Sensores de peróxido que miden su concentración convirtiéndola en una corriente eléctrica.

4. SD CodeFree®

SD CodeFree® es un sistema portátil de medición de glucosa que consiste en un dispositivo electrónico que realiza mediciones con 0.9 μL de sangre capilar, proporcionando el resultado en 5 segundos. Las tiras de reacción contienen un electrodo de oro con patrón laser. La reacción química es de tipo enzimática por el método de glucosa oxidasa (GOD), la cual no responde a otras hexosas como la icodextrina y la maltosa (Standard Diagnostics, 2010).

La reacción que se lleva a cabo en la tira de reacción corresponde a:



i. Criterios de Aceptación

Stándar Diagnostics publica el protocolo de evaluación del desempeño clínico del glucómetro SD CodeFree®, en el cual establece como criterio de aceptación que el 95% de los resultados de medición de glucosa capilar deben corresponder dentro de los ± 15 mg/dL de los

resultados en concentraciones menores a 75 mg/dL en sangre venosa y dentro de ± 20 mg/dL concentraciones mayores a 75 mg/dL. Para que esto sea válido los rangos de hematocrito deben corresponder 20-60% (Standard Diagnostics, 2010).

ii. Comparación de métodos

La precisión del sistema de control CodeFree™ se evaluó comparando los resultados de glucosa de sangre capilar de pacientes, con los resultados obtenidos en un analizador de glucosa YSI Model 2300 STAT Plus (referencia), con un total del 200 pacientes (Standard Diagnostics, 2010).

iii. Verificación de rendimiento CodeFree™ y control de calidad

Para asegurar el buen funcionamiento de las tiras CodeFree™, se cuenta con la Solución Control SD Check, la cual contiene una cantidad conocida de glucosa que reacciona con las tiras, los resultados deben coincidir con los rangos impresos en el contenedor de las tiras (según el número de lote). Al obtener los resultados esperados se verificar el adecuado rendimiento del sistema, es decir que tanto las tiras como el dispositivo funcionan correctamente (Standard Diagnostics, 2010).

El control de calidad se verifica con el suero de 2 pacientes no diabéticos por cada 20 pacientes que si lo son, de los cuales se espera obtener un resultado ± 15 mg/dL en sangre capilar, con respecto a sangre venosa.

III. JUSTIFICACIÓN

La Diabetes mellitus 2 es una enfermedad que rápidamente se está convirtiendo en una epidemia a nivel mundial. La morbilidad y mortalidad va en aumento, siendo una de las principales causas de muerte en países poco desarrollados. Las complicaciones a corto y largo plazo, privan a la persona de una buena calidad de vida e incrementan los gastos en el sector salud. La enfermedad es incurable pero tratable, y mejorar la calidad de vida del paciente con DM 2 depende del control y el automonitoreo. Actualmente, se cuenta con dispositivos que proporcionan resultados de glucosa rápidamente y con una pequeña cantidad de sangre capilar, información sumamente importante que ayuda al paciente a reaccionar en estados críticos de la enfermedad, si conoce la misma. Dichos dispositivos deben proporcionar datos que se correlacionen con concentraciones de glucosa en sangre venosa, ya que, obtener la información más exacta puede ser trascendental en el tratamiento y control del paciente. Los valores proporcionados son de importancia en la práctica clínica y orienta al médico durante el tratamiento. Los glucómetros poseen ciertas limitaciones, por lo que es muy importante evaluar su desempeño en pacientes diabéticos, quienes manejan valores altos de glucosa.

El objetivo de este estudio es comparar los resultados obtenidos en el dispositivo portátil SD CodeFree®, frente a los resultados en punción venosa, ambas bajo la reacción enzimática de la Glucosa Oxidasa, y determinar la concordancia existente en concentraciones altas de glucosa. El control y automonitoreo de DM 2 reduce considerablemente la aparición de complicaciones vasculares, renales y neuronales, reduciendo así la tasa de mortalidad, ya que el 80% de muertes por DM2 ocurre en países de bajos y medianos ingresos. Se estima que en el año 2005, 1.1 millones de personas murieron por esta misma causa.

La importancia de este estudio radica en las cifras publicadas por la OMS (WHO, 2006), en las que se proyecta que las muertes por DM2 se incrementarán más del 50% en los próximos 10 años; pero en países de bajo y mediano ingreso, como el nuestro, estas sobrepasarán el 80%. Por este motivo es sumamente importante evaluar que las herramientas que el paciente diabético utiliza para controlar y monitorear su enfermedad

proporcionen resultados confiables, reduciendo el riesgo a desarrollar complicaciones a corto, mediano y largo plazo, disminuyendo el impacto económico que esta enfermedad produce en el sistema de salud y en la sociedad guatemalteca.

IV. OBJETIVOS

A. General

Establecer si existe diferencia al comparar los resultados obtenidos del dispositivo portátil para determinación cuantitativa de glucosa SD CodeFree® en punción capilar frente a los resultados obtenidos en sangre completa, ambos bajo la reacción química de la Glucosa Oxidasa en pacientes diagnosticados con DM 2.

B. Específicos

1. Evaluar la concordancia entre los métodos.
2. Comprobar si existe equivalencia en ambos métodos bajo el mismo principio químico de medición.

V. HIPÓTESIS

La concentración de glucosa en sangre capilar en el dispositivo SD Codefree® no es equivalente a la concentración en sangre venosa analizada por el método de referencia en equipo automatizado, en pacientes diagnosticados con DM 2.

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

A. Universo de trabajo

Pacientes que acudieron al Patronato del Diabético, de los cuales se tomó una muestra sanguínea de punción capilar, medida en el Glucómetro CodeFree® y una muestra sanguínea de punción venosa para la determinación de glucosa en un equipo automatizado para química sanguínea.

Criterio de inclusión: todo paciente con diagnóstico de DM 2, hombre o mujer que asistió al Patronato del Diabético Central.

Criterios de exclusión: por ser un método comparativo no existen criterios de exclusión.

B. Muestra

Se tomaron por conveniencia un total de 500 pacientes diabéticos a los cuales se les extrajo 3 mL de sangre venosa y sangre capilar para determinar la concentración de glucosa. La muestra venosa fue analizada en un equipo automatizado de Química Clínica con el método de Glucosa Oxidasa y la determinación de glucosa en sangre capilar se analizó con el glucómetro SD CodeFree® Glucosa Oxidasa. Se tomó una muestra de 100 pacientes control los cuales no tuvieron antecedentes ni sospecha de DM 2 y a quienes se les realizó el mismo procedimiento.

C. Recursos

1. Recursos Humanos

Investigador: Lis Mariana Jerez Meza

Asesor: Lic. Oscar Federico Nave Herrera

2. Recursos Institucionales

Standar Diagnostics, INC.

Labymed S.A.

Patronato del Diabético Central

D. Materiales

- Agujas para extracción de muestra al vacío 22 G X 1 ½ “
- Capuchón plástico para extracción al vacío (camisa)
- Algodón
- Tubos recolectores al vacío de 3 mL (Tubo para Glucosa)
- 500 lancetas descartables para punción capilar
- 500 tips azules descartables
- 500 tips amarillos descartables
- 500 Eppendorf con capacidad a para 1 mL
- 500 tubos de vidrio
- 1 caja de guantes
- 1 liga
- 1 camisa para extracción de tubos al vacío

E. Equipo

- Glucómetro SD CodeFree®
- Equipo Automatizado de Química Sanguínea Chem® 7
- Incubadora para tubos (37°C)
- Centrífuga con capacidad para 8 tubos y 2500 rpm
- Pipeta con capacidad de aspiración de 500 µL

- Pipeta con capacidad de aspiración de 5 μ L
- Cronómetro con alarma

F. Reactivos

- Reactivo para la determinación de Glucosa, de Glucosa Oxidasa, punto final. Método de Trinder. Marca ERBA®.
- Calibrador para Glucosa Erba®.
- Control Normal (N2) de Glucosa Randox®.
- Control Anormal (N3) de Glucosa Randox®.
- Alcohol etílico desnaturalizado
- 500 tiras descartables reactivas para prueba de Glucosa en sangre CodeFree®
- Solución de control SD Check.

G. Procedimiento

Se le explicó al paciente el proceso y se obtuvo el consentimiento informado (anexo) para su participación en el estudio.

1. Toma de muestra

a. Muestra venosa

- Se identificó al paciente
- Se colocaron los guantes
- Se colocó la ligadura en el brazo del paciente entre 7.5-10 cm por encima del lugar en donde se llevó a cabo la punción.
- Se formó el torniquete con ambas manos, asegurando que se pueda soltar con una sola mano.
- Se pidió al paciente que cierre la mano.

- Se realizó el siguiente procedimiento antes de un minuto.
- Se seleccionó la vena por palpación cuidadosamente (preferentemente la vena cubital o cefálica).
- Se desinfectó la zona elegida con antiséptico para evitar contaminación.
- Se limpió con algodón de adentro hacia afuera.
- Se rompió el sello de la aguja y se enroscó en el capuchón plástico
- Se inmovilizó la vena seleccionada colocando el pulgar debajo de la zona de punción y se tensionó la piel
- Con el bisel hacia arriba se puncionó la piel con un suave y rápido movimiento.
- Se conectó el tubo
- Se esperó a que el volumen del tubo se llene
- Se retiró el tubo
- Se retiró la ligadura
- Se retiró la aguja colocando un algodón seco por encima de la punción.
- Se agitó el tubo con suavidad.

b. Muestra capilar

- Se pidió al paciente que se lave las manos
- Se colocó una lanceta nueva en lancetero
- Se escogió el grado de profundidad de punción
- Se sacaron las tiras descartables reactivas para prueba de Glucosa en sangre SD CodeFree®
- Se colocó una en el Glucómetro SD CodeFree®
- Se realizó la punción
- Se limpió con un algodón seco la primera gota
- Se colocó una gota en la tira del Glucómetro
- Se esperó el resultado
- Se reportó

c. Control de calidad del dispositivo CodeFree™

- Por cada 20 muestras de pacientes diabéticos, se tomaron 2 de pacientes no diabéticos.
- Se analizaron en el equipo automatizado
- El control se tomó como válido si el resultado capilar con respecto al venoso se encontraba dentro de los rangos ± 10 mg/dL.

H. Análisis automatizado para la determinación de glucosa

1. Centrifugación

- Se centrifugaron los tubos inmediatamente después de la recolección
- Se centrifugaron los tubos 5 minutos a 2500 rpm
- Se separó el plasma
- Se identificó el eppendorf y se colocó 1 mL de plasma

2. Calibración del equipo Chem 7

- Se encendió el equipo y se realizó un lavado con agua destilada
- Se ingresó la prueba deseada
- Se leyó el Blanco de muestra con 500 μ L de reactivo de Glucosa
- Se leyó la Absorbancia del Calibrador : colocando 500 μ L de reactivo de Glucosa en un tubo de vidrio
- Se adicionó 5 μ L de calibrador
- Se mezcló
- Se incubó 5 minutos a 37°C
- Se aspiró

3. Controles

a. Control normal Radox para equipo Chem 7 (Rango: 89-109 mg/dL)

- Se colocaron 500 μ L de reactivo de Glucosa en un tubo de vidrio
- Se adicionó a ese tubo 5 μ L de Control Normal
- Se mezcló
- Se incubó 5 minutos a 37°C
- Se aspiró
- Se leyó el resultado
- Se aceptó la corrida si el resultado se encontró dentro de la media \pm 10%.
- Se realizó el procedimiento cada 25 muestras.

b. Control anormal Radox para equipo Chem 7 (155-175 mg/dL)

- Se colocaron 500 μ L de reactivo de Glucosa en un tubo de vidrio
- Se adicionó a ese tubo 5 μ L de Control Normal
- Se mezcló
- Se incubó 5 minutos a 37°C
- Se aspiró
- Se leyó el resultado
- Se aceptó la corrida si el resultado se encontró dentro de la media \pm 10%.
- Se realizó el procedimiento cada 25 muestras

c. Control alto SD Check para glucómetro CodeFree™. (Rango 227-345 mg/dL)

- Se tomó una tira nueva
- Se insertó la tira en el aparato

- Se presionó el botón izquierdo por 3 segundos
 - Se abrió el control alto y se presionó hasta obtener una gota
 - Se colocó la gota en la tira
 - Se esperó por el resultado 5 segundos
 - Si el resultado se encontraba dentro de los rangos aceptables impresos en el contenedor de tiras para control alto, las tiras y el dispositivo están funcionando correctamente.
 - Se realizó este procedimiento cada 50 pruebas
- d. Control normal SD Check para glucómetro CodeFree™. (Rango 70-100 mg/dL)
- Se tomó una tira nueva
 - Se insertó la tira en el aparato
 - Se presionó el botón izquierdo por 3 segundos
 - Se abrió el control alto y se presionó hasta obtener una gota
 - Se colocó la gota en la tira
 - Se esperó por el resultado 5 segundos
 - Si el resultado se encontraba dentro de los rangos aceptables impresos en el contenedor de tiras para control alto, las tiras y el dispositivo están funcionando correctamente.
 - Se realizó este procedimiento cada 50 pruebas
- e. Análisis de la muestra en equipo Chem 7®
- Se realizó el blanco de muestra con 500 μ L de reactivo de Glucosa
 - Se colocó 500 μ L de reactivo de Glucosa en un tubo de vidrio
 - Se adicionó a ese tubo 5 μ L de suero
 - Se mezcló
 - Se incubó 5 minutos a 37°C

- Se aspiró
- Se reportó el resultado
- Se realizó por duplicado cada muestra.

I. Diseño de Investigación

1. Muestra

Muestra por conveniencia con un total de 500 pacientes diabéticos diagnosticados con DM 2 que asistieron al Patronato del Diabético Central y 100 pacientes control escogidos al azar que no tuvieron antecedentes ni sospecha de padecer DM 2.

2. Análisis

a. Diseño de la Investigación

Se realizó un diseño pareado en el cual se efectuó el análisis de concentración de glucosa por cada metodología (glucómetro y equipo automatizado). Las muestras se obtuvieron del paciente diabético y del paciente control en el mismo momento y bajo las mismas condiciones. El objetivo fue comparar y establecer si los dos métodos son equivalentes.

b. Análisis de Resultados

i. t de Student

Los resultados se analizaron por medio por medio de la t de Student pareada con un Intervalo de Confianza (IC) al 95%.

ii. Coeficiente de correlación de concordancia

El objetivo de aplicar este método estadístico, mejor conocido como r_s , es conocer el grado de concordancia o el acuerdo existente entre las dos metodologías distintas, evaluando las diferencias conocidas al aplicar un diseño pareado (Nickerson, 1997).

iii. Regresión Lineal

Se realizó una comparación del método propuesto (capilar) contra el de referencia (venosa). El objetivo fue evaluar la $H_0: \beta=1$ (indicador de equivalencia entre métodos).

VII. RESULTADOS

Se comparó el nivel de concordancia de dos metodologías distintas utilizadas para la medición de la concentración de glucosa en sangre en pacientes diabéticos. La comparación se realizó con los resultados obtenidos del dispositivo portátil SD CodeFree® por medio de una punción capilar, frente a los obtenidos de forma automatizada en punción venosa, ambas bajo el principio de la reacción enzimática de la Glucosa Oxidasa.

La totalidad de la muestra se dividió en 2 grupos. El primer grupo denominado control (n=100), cuyo criterio de inclusión fue no presentar la enfermedad, sospecha, síntomas o antecedentes de la misma; y un segundo grupo al cual pertenecían todos los pacientes diagnosticados con DM2 que asistieron a consulta en el Patronato del Diabético Central (n=500). Para el grupo de pacientes control se obtuvo una frecuencia por género de 57% de mujeres y el 43% de hombres. El objetivo de medir la concentración de glucosa en la muestra control fue comprobar el correcto desempeño de ambas metodologías. La frecuencia obtenida para el grupo de pacientes diagnosticados con DM2 fue de 55.6% para el género femenino y 44.4% para el género masculino (Tabla No. 1).

Tabla 1. Frecuencia por Género de Muestras

	GÉNERO FEMENINO	(n)	GÉNERO MASCULINO	(n)	n TOTAL
Pacientes control	57.0%	57	43.0%	43	100
Pacientes diagnosticados con DM2	55.6%	278	44.4%	232	500

Fuente: datos experimentales obtenidos en el Patronato del Diabético Central

Los pacientes diagnosticados con DM2 fueron estratificado de acuerdo a la concentración de glucosa en sangre propuesto por la Asociación Americana de Diabetes como: pacientes diabéticos con valores normales (concentración de glucosa con rangos entre 70-110 mg/dL); pacientes diabéticos controlados (concentración de glucosa con rangos entre 111-140 mg/dL) y pacientes diabéticos no controlados (concentración de glucosa mayor a 140 mg/dL).

La estratificación se hizo para cada una metodología evaluadas (en sangre capilar y en sangre venosa) con un total de 165 pacientes con valores normales en la concentración de glucosa, 110 pacientes con valores entre 111-140 mg/dL y 219 pacientes clasificados como diabéticos no controlados. Un total de 6 pacientes fueron excluidos de la clasificación debido a que presentaron valores menores a 75 mg/dL de glucosa. Los resultados obtenidos de esta estratificación fueron comparados.

La muestra control presentó concentraciones de glucosa menores a 110 mg/dL y el rango de concentración de glucosa medida durante el estudio fue de 64 a 623 mg/dL para pacientes diagnosticados con DM2.

Se evaluaron los resultados obtenidos de concentración glucosa por el método capilar. La media obtenida para el grupo control fue de 95.40 mg/dL, con una desviación estándar de 12.27 y una mediana de 95 mg/dL. En los 500 pacientes diabéticos evaluados mediante el mismo método, se obtuvo una media de 181.43 mg/dL, con una desviación estándar de 109.18 y una mediana de 137.00 mg/dL. Estos mismos pacientes al estratificarlos se obtuvieron los siguientes resultados: la media para los pacientes diabéticos con valores normales fue de 101.72 mg/dL, con una desviación estándar de 17.72 y una mediana de 100 mg/dL; una media de 130.42 mg/dL, con una desviación estándar de 24.85 y una mediana de 132.50 mg/dL para los pacientes diabéticos controlados. Para los pacientes diabéticos con valores mayores a 140 mg/dL, se tuvo una media de 269.83 mg/dL, con una desviación estándar de 111.72 y una mediana de 233 mg/dL (Tabla No. 2).

Tabla 2. Concentración de Glucosa Capilar en Pacientes Diabéticos

	GRUPO CONTROL	DIABÉTICOS SIN ESTRATIFICAR	DIABÉTICOS CON VALORES NORMALES	DIABÉTICOS CONTROLADOS	DIABÉTICOS NO CONTROLADOS
Valores de Glucosa mg/dL	<110	64-623	75-110	111-140	>140
Media	95.40	181.43	101.72	130.42	269.83
Desviación estándar	12.27	109.18	17.72	24.85	111.72
Mediana	95.00	137.00	100.00	132.50	233.00
N	100	500	165	110	219

Fuente: datos experimentales obtenidos en el Patronato del Diabético Central 2011-2012

Los resultados de las muestras en sangre venosa para el grupo control presentaron una media de 91.40 mg/dL, con una desviación estándar de 10.13 y una mediana de 92.00 mg/dL. Para los pacientes diabéticos sin estratificar se obtuvo una media de 174.35 mg/dL, con una desviación estándar de 107.55 y una mediana de 127.50 mg/dL. Cuando los pacientes diabéticos se clasificaron según el resultado de la concentración de glucosa, los resultados tuvieron una media de 93.81 mg/dL, con una desviación estándar de 8.95 y una mediana de 121.50 mg/dL, para los pacientes clasificados como diabéticos con valores normales. Los pacientes diabéticos controlados presentaron una media de 122.76 mg/dL, con una desviación estándar de 8.37 y una mediana de 121.50 mg/dL. La media para los pacientes que presentaron concentraciones de glucosa mayores a 140 mg/dL fue de 266.50 mg/dL, con una desviación estándar de 106.71 y una mediana de 233.00 mg/dL.

Tabla 3 Concentración de Glucosa Venosa en Pacientes Diabéticos

	GRUPO CONTROL	DIABÉTICOS SIN ESTRATIFICAR	DIABÉTICOS CON VALORES NORMALES	DIABÉTICOS CONTROLADOS	DIABÉTICOS NO CONTROLADOS
Valores de Glucosa mg/dL	<110	64-623	75-110	111-140	>140
Media	91.40	175.35	93.81	122.76	266.50
Desviación estándar	10.13	107.55	8.95	8.37	106.71
Mediana	92.00	127.50	93.00	121.50	233.00
N	100	500	165	110	219

Fuente: datos experimentales obtenidos en el Patronato del Diabético Central 2011-2012

Al comparar las dos metodologías se encontró una diferencia de 3.92 unidades de medición en el grupo control, 6.8 unidades en el grupo de diabéticos sin estratificar, 7.90, 7.66 y 3.78 unidades para los pacientes diabéticos con concentraciones de glucosa en valores normales, pacientes diabético controlados y pacientes diabéticos no controlados, respectivamente. No se encontró diferencia significativa ($p>0.05$) en ninguna clasificación según criterio de aceptación, el cual correspondía a 20 unidades de medición (Tabla No. 4).

Tabla 4. Comparación de Resultados y Valores Estadísticos

	GRUPO CONTROL	DIABÉTICOS SIN ESTRATIFICAR	DIABÉTICOS CON VALORES NORMALES	DIABÉTICOS CONTROLADOS	DIABÉTICOS NO CONTROLADOS
Valores de Glucosa mg/dL	<110	64-623	75-110	111-140	>140
Diferencia medias	-3.92*	-6.08*	-7.90*	-7.66*	-3.78*
Desviación estándar	7.38	30.92	16.56	22.67	41.21
IC 95%	-2.45	-3.36	-5.36	-3.37	1.7
	-5.38	-8.79	-10.45	-11.94	-9.27
n	100	500	165	110	219

Fuente: datos experimentales obtenidos en el Patronato del Diabético Central 2011-2012

*No hay diferencia significativa a 20mg/dL ($p>0.05$)

El coeficiente de correlación de concordancia (r_c) calculado para el grupo control correspondió a 0.91, para los pacientes diabéticos sin estratificación fue de 0.95, para el grupo de diabéticos con valores normales fue de 0.26, para diabéticos controlados de 0.23 y 0.86 para aquellos pacientes con valores de glucosa mayores a 140 mg/dL. El grupo con mejor coeficiente de determinación para regresión lineal (r^2) correspondió a la muestra de 500 pacientes diabéticos (0.92) y el r^2 más cercano a 0 fue para el grupo de pacientes diabéticos con concentraciones de glucosa dentro de los rangos normales (0.12) (Tabla No. 5).

Tabla 5. Comparación de Resultados y Valores Estadísticos

	n	Valores de Glucosa mg/dL	Coficiente de correlación de concordancia r_c	Coficiente de determinación para regresión lineal r^2	Pendiente
CONTROL	100	<110	0.91	0.63	0.96*
DIABÉTICOS SIN ESTRATIFICACIÓN	500	64-623	0.95	0.92	0.96*
DIABÉTICOS CON VALORES NORMALES	165	75-110	0.26	0.12	0.74
DIABÉTICOS CONTROLADOS	110	111-140	0.23	0.17	1.23
DIABÉTICOS NO CONTROLADOS	219	> 140	0.86	0.86	0.97*

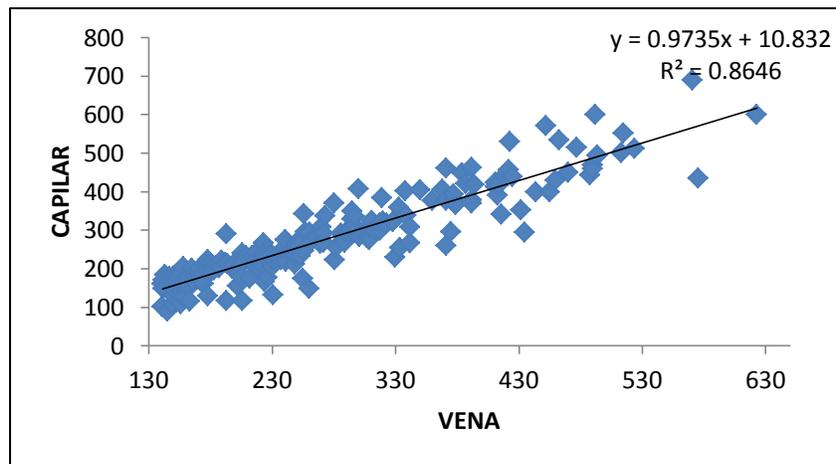
Fuente: datos experimentales obtenidos en el Patronato del Diabético Central 2011-2012

β no significativamente diferente a 1.0 ($p>0.05$)

Al realizar los gráficos de dispersión y calcular la pendiente, el grupo con valores de glucosa mayores a 140 mg/dL, presentó mejor correlación. (Gráfico No.1).

Gráfico 1

Diagrama de Dispersión y Línea de Regresión entre el Método Capilar y Venoso para la Determinación de la Concentración de Glucosa en Pacientes Diabéticos no Controlados (>140 mg/dL).



Fuente: datos experimentales obtenidos en el Patronato del Diabético Central 2011-2012

VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se compararon los resultados obtenidos de las concentraciones de glucosa de pacientes diagnosticados con DM2 para conocer el nivel de concordancia que existe entre el método de sangre capilar y el método de sangre venosa, ambas metodologías bajo el principio de la reacción enzimática de glucosa oxidasa.

Se analizaron los datos como un conjunto, con una muestra total de 500 pacientes y 100 controles. Más de la mitad de la población en ambos grupos fueron mujeres (Tabla 1).

El rango de concentración de glucosa medida durante el estudio fue de 64 a 623 mg/dL, para la muestra en general, es decir, para los pacientes diagnosticados con DM2 que asistieron a consulta.

El objetivo del grupo control fue comprobar el desempeño de los equipos, esperando valores menores a 110 mg/dL de glucosa en sangre, obteniéndose una media para muestra capilar de 95.40 mg/dL y 91.40 mg/dL para muestra de sangre venosa. Los resultados de los valores en la concentración de glucosa en este grupo, respaldaron el correcto desempeño de ambos equipos. (Tabla No.2 y 3).

El análisis estadístico se realizó con todos los datos obtenidos, luego se estratificó la muestra de la siguiente manera: muestras control (n=100) con concentración de glucosa menor a 110 mg/dL; muestras con concentración de glucosa en rango de 75 a 110 mg/dL, como pacientes diabéticos con valores normales (n=165); muestras con rango entre 111-140 mg/dL, como pacientes diabéticos controlados (n=110) y muestras con concentraciones mayores a 140 mg/dL (n=219), como pacientes diabéticos no controlados (clasificación obtenida de American Diabetes Association). Se omitió el análisis estratificado de 6 observaciones con concentraciones menores a 75 mg/dL, por no ser suficientes.

Para el método capilar, la media de los pacientes diabéticos sin estratificar fue de 181.43 mg/dL, lo que correlacionó con los datos obtenidos de los 500 pacientes diabéticos

que asistieron a la consulta del Patronato Diabético Central, ya que, el 43.8% de ellos (n=219), tuvo valores de concentración de glucosa por encima de 140 mg/dL, perteneciendo a aquellos pacientes clasificados como no controlados.

Las desviaciones estándar mas bajas corresponden para el grupo control (12.27) y para el grupo de pacientes diabéticos con valores normales en la concentración de glucosa (17.72); por el contrario la desviación estándar de los pacientes diabéticos no controlados fue la mayor (111.72), lo que puede deberse a que la muestra de los anteriores es más pequeña (Tabla 2).

Se encontró que para el método en sangre venosa, al igual que en método capilar, la media de los pacientes diabéticos sin estratificar fue mayor a 140mg/dL (175.35 mg/dL), sin embargo, se obtuvieron 6 unidades de medida por debajo de la concentración de glucosa por el método en sangre venosa. Con respecto a las desviaciones estándar obtenidas para el método en sangre venosa en general, fueron menores a las obtenidas mediante el método en sangre capilar. La menor desviación estándar correspondió al grupo de pacientes diabéticos controlados (8.37) y la mayor se obtuvo para el grupo de pacientes diabéticos sin estratificar (107.55) (Tabla No.3).

Al evaluar la diferencia en las medias se observó que en las muestras de sangre venosa se obtuvieron resultados más bajos que en sangre capilar, esto puede deberse a que para obtener el resultado de glucosa en sangre venosa el tipo de muestra fue suero, y para obtener el resultado de concentración de glucosa en método capilar se utilizó sangre completa. Se vio que la utilización de sangre completa elevó la concentración de glucosa en todas las muestras al medir la diferencia de medias obtenidas entre el método capilar y el método de sangre venosa.

El criterio estadístico aceptado del resultado de las diferencias de medias, debía encontrarse dentro de un rango de ± 20 mg/dL en muestras con concentraciones mayores a 75 mg/dL, según protocolo de evaluación del desempeño del dispositivo portátil CodeFree® para la medición de glucosa en muestras capilares. Según el análisis estadístico resumido en la Tabla No.4, se demostró que no existe diferencia significativa ($p > 0.05$) entre ambas metodologías cuando son utilizadas en pacientes diabéticos. Con un intervalo de confianza

al 95% para todas las muestras de pacientes diabéticos, ya que dichos rangos se encuentran de -8.79 a -3.36 mg/dL. Al evaluarlo de forma estratificada se encontró que para los pacientes con valores normales en la concentración de glucosa el rango fue de -10.45 a -5.36; para los pacientes controlados, correspondió a un rango de -11.94 a -3.37 y por último el rango para pacientes diabéticos no controlados fue de -9.27 a 1.70. Todos los valores son aceptables según el criterio para la prueba estadística utilizando la distribución de t de Student (menores a 20 mg/dL), cuyos resultados negativos obtenidos en el análisis corresponden a la diferencia de los valores de concentración de glucosa entre ambas metodologías.

Se analizó la relación el coeficiente de correlación de concordancia y el coeficiente de determinación de regresión lineal, entre ambos métodos. (Tabla No.5). Puede observarse que aunque evalúan diferentes criterios, los resultados mantienen la misma tendencia.

Los valores con mejores resultados y que coinciden con el coeficiente de determinación corresponden para la población diabética (n=500) y para el grupo identificado como diabéticos no controlados (n=219). Aunque evaluar el coeficiente de determinación para la regresión lineal es muy útil, depende de una amplia gama de mediciones y no toma en cuenta la diferencia sistemática en la medición de ambas metodologías. La regresión lineal se realizó entre los resultados con el método actual de referencia (glucosa oxidasa en muestra venosa) como variable independiente, siendo en cada uno de los casos una relación lineal significativa ($p > 0.001$).

Estadísticamente no se encontró diferencias significativas entre los dos métodos. Se mostró muy buena concordancia para el estrato que corresponde a la totalidad de pacientes diabéticos concluyendo que al aplicar las dos metodologías en pacientes diabéticos, estas son equivalentes. Las pendientes al no ser significativamente > 1.0 indican equivalencia entre los resultados de ambos métodos. Cuando la muestra se estratifica de acuerdo a la concentración de glucosa en sangre, se observa concordancia únicamente en aquellos pacientes con valores por encima de los 140 mg/dL. Los métodos no son

equivalentes para aquellos pacientes que manejan concentraciones de glucosa entre 111 y 140 mg/dL.

Al observar el comportamiento de las pendientes, los pacientes que pertenece al grupo de diabéticos en general y el grupo de los pacientes diabéticos no controlados son más cercanas a uno (0.974 y 0.973 respectivamente) lo que indica que en este grupo existe mayor equivalencia entre ambos métodos, como puede observarse en la Gráfica No. 1. Las regresiones coinciden con el r_c , aunque estadísticamente evalúen parámetros distintos.

Este estudio pretende comparar un método clínico portátil de medición de glucosa sanguínea contra uno ya existente, y al realizar el análisis se observó que ambos métodos concuerdan lo suficiente ($r_c= 0.95$). El rendimiento del método capilar según el IC es adecuado pero no se observan valores de equivalencia con el método venoso en concentraciones de glucosa menores a 140 mg/dL, por esta razón se concluyó que el método capilar no es un método diagnóstico pero sí un método ideal de monitoreo para pacientes con altas concentraciones de glucosa.

Cada grupo estratificado tiene un comportamiento lineal diferente, por lo que se observó mejor relación entre las dos variables medidas cuando se toma la totalidad de la muestra sin estratificarla. Al estratificarla, quienes mejor relación en ambos métodos presentan son los pacientes con concentraciones de glucosa mayores a 140 mg/dL observándose el mismo comportamiento cuando se evalúa la concordancia (Tabla 5).

Los grupos fueron evaluados por 2 métodos estadísticos distintos, observándose un comportamiento similar entre ellos. Se puede decir que existe mayor concordancia entre métodos cuando las concentraciones de glucosa son altas. A pesar de ser un método de monitoreo, el dispositivo portátil CodeFree® se recomienda como un método equivalente para conocer la concentración de glucosa en sangre para los pacientes diabéticos y diabéticos no controlados, sin embargo no sustituye a la metodología de referencia, ya que la el nivel de concordancia disminuye para concentraciones de glucosa menores a 140 mg/dL..

IX. CONCLUSIONES

1. No existe diferencia estadística mayor a 20 mg/dL de glucosa (criterio de aceptación establecido) entre la determinación cuantitativa de glucosa por medio del dispositivo portátil y por medio de sangre venosa cuando son utilizadas en pacientes diabéticos, es decir que ambas son equivalentes ($p > 0.05$).
2. Los valores de concentración de glucosa que mejor coinciden con los coeficientes de correlación de concordancia corresponden a aquellos obtenidos de las muestras de los pacientes identificados como población diabética (concentración de glucosa entre 64-623 mg/dL) con un r_c de 0.95 y del grupo estratificado como diabéticos no controlados (concentración de glucosa > 140 mg/dL) con un r_c de 0.86.
3. La menor equivalencia entre métodos se encontró en los pacientes con valores de glucosa entre 111-140 mg/dL con un r_c de 0.23.

X. RECOMENDACIONES

1. Realizar evaluación de otras metodologías en dispositivos portátiles de medición de glucosa para evaluar el grado de concordancia existente.
2. Evaluar cada dispositivo portátil en población objetivo bajo nuestras condiciones (ambientales, fisiológicas, etc.), independientemente del analito que determinen, evaluando si son equivalentes a la metodología de referencia de acuerdo a nuestra población.

XI. REFERENCIAS

- Almirón, M. (2005). Diabetes gestacional. *Revista de Posgrado de la VI Cátedra de Medicina*, 152, 23-27.
- Alvariñas J., Mezzabotta L., González C, y Salzberg S. (2001). Diabetes gestacional. Primera parte. Importancia de los factores de riesgo en el diagnóstico de diabetes gestacional. *Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes. Número especial dedicado a la memoria del profesor. Dr. Néstor Serantes*, 9, 76-104.
- American Diabetes Association (2003). Clinical practice recommendation guidelines 2003, *Diabetes Care*, 26, 1-22.
- Aschner P. (2000). Guías de la Asociación Latinoamérica de la Diabetes (ALAD) de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Definición y diagnóstico de la diabetes mellitus*, 1, 121-123
- Barceló, A. (2001). La diabetes en las américas. *Boletín Epidemiológico OPS*, 22, 1-3.
- Bernard J.H. (2001). *Diagnóstico y Tratamiento Clínico por el Laboratorio* (8a ed). España: Editorial Salvat Barcelona.
- Bland J. & Altman G. (2006). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The Lancet*, 327, 307-310-.
- Cabrera, E. (2000). Nuevos criterios para clasificar diabetes mellitus. *Revista Cubana de Endocrinología*, 11, 51-55.
- Delgado, C. (2002). Diabetes mellitus: aspectos fisiopatológicos, terapéuticos y clínicos. *Revista de la Universidad Autónoma de Barcelona, Facultad de Medicina*, 3, 1.
- García Nieto V., Monge Zamorano M. y Luis Yanes M. (2002). Polidipsia y poliuria en la infancia. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría*, 18, 201-207.
- Gómez, L. (2001). Validez de cuatro glucómetros portátiles para su uso en atención primaria. *Medicina de Familia*, 2, 1-11.

- Harrison, E. (2000). *Principios de Medicina Interna*. (15° ed). Madrid: McGraw Hill-Interamericana.
- Holman R.(2002). El futuro del tratamiento de la diabetes tipo 2: Enfoque farmacológico retrasar o prevenir la progresión de la enfermedad. *American Diabetes Association*, 6,18-23.
- Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (2007). *Guía de práctica I. Tratamiento de diabetes mellitus Tipo 2*. Guatemala: IGSS.
- Karter *et.al.* (2001). Self monitoring of blood glucosa leveles and glycemc control the Northern California Kasier permanent diabetes registry. *AJM*, 111, 1-9.
- León, E. (1999). Autocontrol de la gluцемia capilar. *Medicina*, 59, 71-78.
- Nickerson, C. (1997). A note on A Concordance Correlation Coefficient to Evaluate Reproducibility. *Biometrics*, 53, 1503-1507.
- Odgen CL. (2003). Epidemiologic trends in overweight and obesity. *Endocrinal Metab Clinical*, 32, 741-760.
- Peter T. (2004). Biosensors-a perspective. *Biosensors and bioelectronics*, 20, 2512-2516.
- Salama, I. (2001). Risk factor san chronic complications in newly diagnosis of type 2 diabetes. *Revista Cubana de Endocrinología*,12, .2.
- Tierney MJ. (2001). The GlucoWatch® biographer: a frequent automatic and noninvasive glucose monitor. *Trends in Clinical Practice. DiabCare*, 24, 881-885.
- Tietz, N.W. (1986). *Fundamentals of clinical chemistry* (2°. ed). Philadelphia: W.B Saunders Co.
- Trinder P. (1972). *Analyst*, 97, 142.
- Turnes, A. (2007). *Introducción a la historia de la diabetes mellitus en la era preinsulínica*, [en línea]. Uruguay: Diario Salud.net. Recuperado el 2 de enero del 2012, de <http://www.diariosalud.net/docs/HISTORIA%20DE%20LA%20DIABETES%20IV%2020Antonio%20L.%20Turnes.pdf>

XII. Anexo

A. Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Comparación del dispositivo portátil para determinación cuantitativa de glucosa SD CodeFree® frente al método de Glucosa Oxidasa (GOD) en sangre venosa en el paciente diabético”.

Identificación: este estudio está siendo conducido por la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia y el Patronato del Diabético Central. Usted está siendo invitado para participar como voluntario dentro de un estudio que comparará la concentración (cantidad) de glucosa (azúcar) tomada en muestra de vena (brazo) y en muestra capilar (dedo) en pacientes diagnosticados con Diabetes mellitus tipo 2.

Durante el estudio le serán tomadas 2 muestras de sangre, una del brazo y otra del dedo de la mano. Los resultados de las pruebas podrán reclamarse al día siguiente en el lugar de la toma de muestra.

No existen riesgos relacionados con su participación en este estudio que difieran de los riesgos mínimos asociados al seguimiento clínico regular que se realiza a todos los pacientes. La información obtenida será mantenida en total confidencialidad de acuerdo a las prácticas médicas estándar. Su nombre no será utilizado en ningún reporte o publicación resultante del estudio.

Su participación en este estudio no implica ningún costo. No se le dará compensación directa por participar en este estudio. Su participación es totalmente voluntaria. Usted puede decidir no participar o retirarse en cualquier momento.

Consentimiento:

1. Yo, _____ de ____ años, con el número de identificación _____, reconozco que mi participación en este estudio es voluntaria. Tengo libertad para participar o salir del estudio en cualquier momento.
2. Yo autorizo al investigador de este estudio usar la información resultante del mismo.

Firma: _____

Fecha ____/____/____

Br. Lis Mariana Jerez Meza

Autora

Lic. Oscar Federico Nave

Asesor

Licda. Alba Marina Valdés de García, MSc.

Revisora

Lic. Gerardo Arroyo

Revisor

Licda. Maria Eugenia Paredes, M.A.

Directora de Escuela

Oscar Cobar Pinto, Ph.D.

Decano