

# Determinación ambulatoria de glucohemoglobina en el seguimiento y el control de la diabetes mellitus: revisión sistemática de la literatura

Jesús Ruiz-Aragón, Román Villegas Portero y Sandra Flores Moreno

**Objetivo.** Evaluar la determinación ambulatoria de glucohemoglobina (HbA<sub>1c</sub>) comparada con la de laboratorio, midiendo control metabólico, calidad de vida y episodios de hipoglucemia, en adultos con diabetes mellitus tipo 1 o 2.

**Diseño.** Revisión sistemática.

**Fuente de datos.** MEDLINE (1966-agosto 2006), EMBASE (2000-agosto 2006), bases mantenidas por el Center for Reviews and Dissemination (DARE, INAHTA, NHS-EED), Cochrane Library (número 3, 2006), Agencia Europea del Medicamento, Food and Drug Administration and Red Europea de Tecnologías Emergentes. Se realizó una búsqueda manual en *Point of Care* y en el registro de ensayos ClinicalTrials.gov.

**Métodos.** Los criterios de inclusión fueron estudios con adultos diabéticos de tipo 1 o 2, que utilizaran dispositivos ambulatorios portátiles y se compararan con referencias de laboratorio. Se excluyeron aquellos con menores de edad, con otro tipo de diabetes, sin dispositivo portátil o si el comparador no incluía métodos de referencia. Se recuperaron completos los que, a priori, cumplían los criterios. Se realizó análisis de la calidad según los criterios del programa CASPe y se extrajeron los datos con un formulario específico. Se realizó una síntesis cualitativa al no poder realizar un metaanálisis.

**Resultados.** Se seleccionaron 20 publicaciones. La mayoría de los dispositivos mostraron buena correlación entre valores ( $R^2 = 0,85$  y  $R^2 = 0,059$ ,  $p < 0,001$ ). Algunos estudios describían que aumentaba el control glucémico, con descenso de HbA<sub>1c</sub> de 0,1-1,5% ( $p < 0,01$ ); se intensificaba el control terapéutico (intervalo de confianza del 95% de la *odds ratio*, 0,95-1,52) y disminuían las visitas médicas.

**Conclusiones.** Son técnicas rápidas y cómodas, que aumentan el control metabólico de los pacientes, pero poseen ciertas limitaciones.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus. Glucohemoglobina. Diagnóstico. Cabecera del paciente. Evaluación de tecnología sanitaria.

OUT-PATIENT DETERMINATION OF GLYCOSYLATED HAEMOGLOBIN IN THE MONITORING AND CONTROL OF DIABETES MELLITUS: SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE

**Objective.** To compare out-patient determination of HbA<sub>1c</sub> with lab figures, by measuring metabolic control, quality of life and hypoglycaemia episodes, in adults with type-1 or -2 diabetes mellitus.

**Design.** Systematic review.

**Data sources.** MEDLINE (1966-August 2006), EMBASE (2000-August 2006), bases held by the Center for Reviews and Dissemination (DARE, INAHTA, NHS-EED), Cochrane Library (number 3, 2006), European Medication Agency, Food and Drug Administration and the European Network of Emerging Technologies. A manual search was made in Point of Care and in the register of trials, ClinicalTrials.gov.

**Methods.** Inclusion criteria were studies with type-1 or -2 diabetics who used portable out-patient devices and with comparison with lab references. Studies of minors, of any other kind of diabetes, of patients without a portable device and where the comparator did not include reference methods were excluded. Those that a priori met the criteria were recovered fully. A quality analysis was run according to the CASPe programme criteria and data were extracted with specific formulae. As meta-analysis was not possible, a qualitative synthesis was made.

**Results.** Twenty publications were selected. The values of most devices correlated well ( $R^2=0.85$  and  $R^2=0.059$ ;  $P<.001$ ). Some studies described increase in glycaemia control, with drop in HbA<sub>1c</sub> of 0.1%-1.5% ( $P<.01$ ); therapy control was more intense (95% CI, 0.95-1.52) and visits to the doctor decreased.

**Conclusions.** Out-patient evaluations are rapid and comfortable, increasing patients' metabolic control. However, they possess certain limitations.

**Key words:** Diabetes mellitus. Glycosylated haemoglobin. Diagnosis. Point of care. Health technology assessment.

Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria de Andalucía (AETSÁ). Sevilla. España.

Este trabajo se ha realizado bajo la dirección técnica de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía.

Correspondencia:  
Dr. J. Ruiz-Aragón.  
Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria de Andalucía. Consejería de Salud.  
Av. de la Innovación, s/n (edificio Arena 1). 41020 Sevilla. España.  
Correo electrónico:  
jesusm.ruiz.ext@juntadeandalucia.es

Manuscrito recibido el 9-4-2007.  
Manuscrito aceptado para su publicación el 25-6-2007.

## Introducción

La diabetes mellitus (tipos 1 y 2) constituye un problema sanitario de primer orden, tanto por su prevalencia del 8%<sup>1</sup> como por las consecuencias socioeconómicas que se derivan de sus complicaciones, con un incremento en la actualidad de la morbilidad y la mortalidad<sup>2</sup>.

Aunque las determinaciones de glucemia y glucosuria permiten un control inmediato del paciente, ninguna de estas técnicas suministra información sobre el control glucémico a largo plazo<sup>3</sup>.

La medición de la glucohemoglobina (HbA<sub>1c</sub>) añadió una nueva dimensión a la evaluación de la glucemia, ya que permite su cuantificación en las últimas semanas e incluso meses, y demuestra su utilidad para predecir y reducir el riesgo de desarrollo de complicaciones crónicas de la diabetes, como afecciones microvasculares y neuropáticas<sup>4,5</sup>. Actualmente se aconseja su determinación en todo paciente diabético, tanto para documentar el control glucémico como para controlar la evolución de la enfermedad<sup>2,3</sup>.

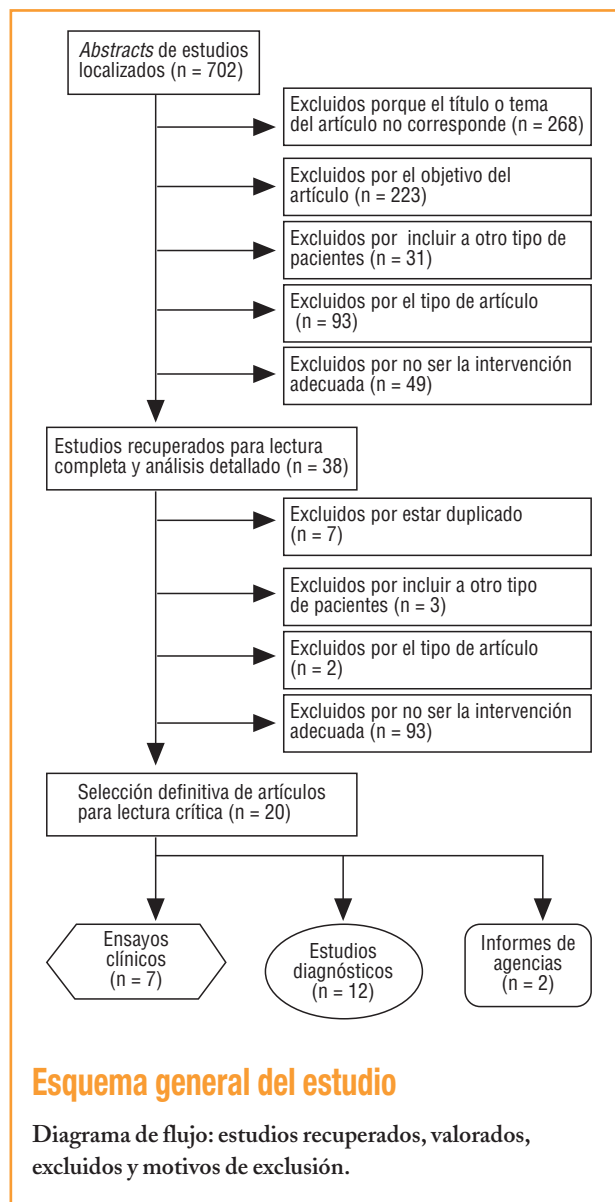
Frente a las técnicas tradicionales que determinan la HbA<sub>1c</sub> mediante extracción venosa, se han desarrollado nuevos dispositivos en los últimos años que permiten cuantificarla de forma rápida a partir de sangre capilar y con instrumentos portátiles<sup>6-14</sup>. Sus principales ventajas son que no es necesario que se realice en laboratorios, y que los puede manipular el equipo de enfermería de forma inmediata y ambulatoria<sup>9,12,16</sup>.

El objetivo de esta revisión ha sido evaluar la eficacia (en términos de control metabólico y calidad de vida) y la seguridad (en términos de episodios de hipoglucemia) de la determinación ambulatoria de HbA<sub>1c</sub> a la cabecera del paciente, en adultos con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, comparada con la determinación mediante los métodos de referencia de laboratorio.

## Métodos

Revisión sistemática de la literatura en la que se incluyeron ensayos clínicos, estudios de pruebas diagnósticas e informes de agencias de evaluación de tecnología sanitaria basados en revisiones sistemáticas, que valoraban la eficacia, la seguridad y los costes de la determinación de HbA<sub>1c</sub> por métodos rápidos.

Los criterios de inclusión fueron: estudios que incluían a pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, en los que se realizaba la intervención mediante algún dispositivo ambulatorio portátil y ésta se comparaba con un patrón de referencia. Se excluyeron aquellos con pacientes menores de 18 años, con otro tipo de diabetes, si la intervención no incluía algún dispositivo portátil, si el comparador no incluía un método de referencia y si los resultados no midieron alguno de los que se consideró en los objetivos. Como resultados primarios se han elegido parámetros de control metabólico (glucosa, HbA<sub>1c</sub>), medida de la calidad de vida, seguridad y ventajas y limitaciones propias de la técnica; como resulta-



dos secundarios, los relacionados con evaluaciones económicas. Para la búsqueda de artículos se consultaron las bases de datos MEDLINE (1966-agosto 2006), EMBASE (2000-agosto 2006), bases mantenidas por el Center for Reviews and Dissemination (DARE, INAHTA, NHS-EED), Cochrane Library (número 3, 2006), Agencia Europea del Medicamento (EMEA), Food and Drug Administration (FDA), Red Europea de Detección Precoz de Tecnologías (EuroScan), Revista *Point of Care* y el registro de ensayos estadounidense ClinicalTrials.gov.

La estrategia de búsqueda se elaboró mediante los descriptores MeSH «Diabetes Mellitus», «Hemoglobin A Glycosylated», «Point of Care Systems», «Blood Glucose Self Monitoring», y los términos de búsqueda libre «DCA 2000», «Micromat», «Nycocard», «Bd at home», «Glycosal», «A1c Now», «near patient testing», «rapid» e «immediate».

Dos investigadores, de forma individual, inicialmente analizaron los artículos mediante la lectura de título y *abstract*, y si cumplían los criterios de inclusión, se localizaba el artículo completo, se va-

loraba nuevamente su inclusión y se realizaba una nueva selección. La calidad se valoró mediante las escalas CASPe para ensayos clínicos y QUADAS para estudios de pruebas diagnósticas.

## Resultados

Como resultados de la búsqueda bibliográfica se recuperaron 702 referencias. Se revisaron el título y los resúmenes y se recuperaron a texto completo 38 publicaciones que podrían cumplir los criterios de inclusión. Una vez analizadas en profundidad y aplicados de nuevo los criterios previos, se seleccionaron 2 informes de evaluación de tecnologías sanitarias, 7 ensayos clínicos y 12 estudios de pruebas diagnósticas, que eran los que cumplían todos los criterios establecidos.

Los resultados obtenidos de los informes de evaluación (California Technology Assessment Forum<sup>29</sup> y Agency for Healthcare Research and Quality<sup>30</sup>) indicaban que los métodos rápidos eran exactos y precisos, que mejoraban el control glucémico y la toma de decisiones médicas, y se controlaban mejor los posibles episodios hipoglucémicos, pero existían algunos problemas de interferencias.

La población de los artículos seleccionados eran en su mayoría adultos diabéticos tipo 2 y de más de 6 meses de evolución. En las tablas 1 y 2 se exponen la calidad y las principales características de los ensayos clínicos y estudios de pruebas diagnósticas, respectivamente.

Los ensayos clínicos incluidos en la revisión comparaban la determinación de HbA<sub>1c</sub> mediante métodos de referencia y la de las técnicas rápidas. En un ensayo no hubo aleatoriza-

ción<sup>21</sup>, ninguno realizó enmascaramiento, en sólo 2 se hizo el cálculo formal del tamaño muestral y el análisis por intención de tratar<sup>8,28</sup>, y uno no explicaba las causas de abandonos<sup>24</sup>.

En los estudios de pruebas diagnósticas, a un mismo paciente se le realizaba la prueba de referencia y la intervención. Todos utilizaron un método de referencia adecuado, en 5 no estaban descritos los criterios de selección de pacientes<sup>8,19,20,22,26</sup>, y sólo 3 explicaron las pérdidas<sup>5,22,23</sup>.

Una vez sintetizados los artículos, se exploró la posibilidad de agregar los resultados en un metaanálisis. Sin embargo, hubo diferencias entre los estudios que no aconsejaban su realización, ya que se contaba con diferentes diseños, con distintas variables recogidas (y con varias medidas de la misma variable, como la calidad de vida), y amplias variaciones en el seguimiento.

### Control metabólico

En los ensayos clínicos<sup>8,13,15,28</sup> el descenso de HbA<sub>1c</sub> osciló en 0,1-1,5% (p < 0,01). Algunos estudios<sup>17,28</sup> registraron que el control glucémico mejoraba, (intervalo de confianza del 95% de la *odds ratio*, 0,95-1,52). Cagliero et al<sup>15</sup> observaron que la dosis media diaria de insulina incrementaba de 55,3 ± 36,6 a 59,9 ± 42,6 U/día (p = 0,012) en el grupo control, y el número medio de inyecciones aumentaba de 2,29 ± 0,97 a 2,45 ± 0,95 (p = 0,001) en la intervención. Dos estudios analizaron los cambios producidos en la intensificación de la terapia que mejoraba en el grupo de la intervención (el 51 frente al 32% y el 79 frente al 71%)<sup>13,24</sup>.

Los estudios de pruebas diagnósticas exponían la concordancia (r) entre ambas pruebas, que presentaban rangos de

**TABLA 1** Características de los ensayos clínicos incluidos con pacientes adultos con diabetes de tipo 1 o 2

Autor, año	Población	Cálculo tamaño de muestra	Seguimiento de pacientes	Asignación aleatoria	Enmascaramiento	Explicación pérdidas (%)	Análisis por intención de tratar	Dispositivo analizado	Descenso de HbA <sub>1c</sub> en intervención (%)	Observaciones
Cagliero et al <sup>15</sup> , 1999	201	No	12 meses	Sí	No	Sí (18,4)	No	DCA 2000	0,40 ± 1,44%	Analiza cambios, terapia con insulina, hipoglucemia y visitas médicas
Grieve et al <sup>17</sup> , 1999	599	No	3 meses	Sí	No	Sí (1)	No	DCA 2000	OR = 1,52 (IC del 95%, 1,02-2,26)	Realiza estudios de costes
Kennedy et al <sup>18</sup> , 2006	7.893	Sí	6 meses	Sí	No	Sí (27,5)	Sí	A1c-Now	1,3-1,5%	Analiza glucosa e hipoglucemia
Miller et al <sup>13</sup> , 2003	597	No	4 meses	Sí	No	Sí (53,9)	No	DCA 2000	0,2 ± 0,1%	Intensificación terapia (el 51 frente al 32%). Influencia factores intensificación
Parkes et al <sup>21</sup> , 1999	49 (1.625 muestras)	No	10 días	No	No	No	No	BD-A1c	No descrito	r = 0,97. Evalúa influencia de temperatura
Thaler et al <sup>24</sup> , 1999	1.138	No	4 meses	Sí	No	Sí (49,5)	No	No descrito	-0,4%	Intensificación terapia (el 79 frente al 71%)
Khunti et al <sup>28</sup> , 2006	681	Sí	12 meses	Sí	No	Sí (6,3)	Sí	DCA 2000	0,1% (OR = 0,95; IC del 95%, 0,69-1,31)	Estudio de costes (390 frente a 370 libras esterlinas)

HbA<sub>1c</sub>: glucohemoglobina; IC: intervalo confianza; OR: *odds ratio*; r: coeficiente de correlación lineal.

**TABLA 2**  
**Características de los estudios de pruebas diagnósticas seleccionados**

Autor, año	Población de estudio	Tipo de diabetes	Dispositivo analizado	Tiempo de realización de prueba	Prueba estándar adecuada	Explicación pérdidas (%)	Concordancia entre pruebas	Observaciones
Gebrekidan et al <sup>16</sup> , 2004	100	1 y 2	Glycosal	5 min	Sí	No	r = 0,96	Realiza concordancia sólo con 15 pacientes
Guerci et al <sup>8</sup> , 1997	1.016	1 y 2	DCA 2000	< 10 min	Sí	No	r = 0,94-0,96	Sensibilidad, 91%. Especificidad, 94%
Kennedy et al <sup>5</sup> , 2005	7.758	2	A1c-Now	8 min	Sí	Sí (19,6)	r = 0,72	DE, 1,4
Kopp et al <sup>19</sup> , 1996	283	1 y 2	DCA 2000	9 min	Sí	No	r = 0,96	DE superior, 0,39%. DE inferior, 0,6%
Le Marois et al <sup>20</sup> , 1996	34 (103 muestras)	1	DCA 2000	No descrito	Sí	No	R <sup>2</sup> = 0,85	0,9 ± 0,4%
Schwartz et al <sup>22</sup> , 2005	56	1 y 2	Micromat II	5 min	Sí	Sí	r = 0,71-0,77	Utiliza 2 métodos de referencia
Sicard et al <sup>23</sup> , 2005	25	1 y 2	A1c-Now	8 min	Sí	Sí (8)	r = 0,758	Analiza riesgo hipoglucemia
St John et al <sup>9</sup> , 2006	114 (muestras dobles)	1 y 2	A1C-Now DCA 2000 GDx Nycocard	-	Sí	No	r = 0,97; CV = 5,1 r = 0,98; CV = 2,4 r = 0,87; CV = 11,6 r = 0,94; CV = 15,9	Realiza análisis de imprecisión y compara los 4 métodos
Wikblad et al <sup>25</sup> , 1998	224	1 y 2	DCA 2000	9 min	Sí	No	r = 0,936	DE, 0,1-0,2. Estudia la influencia de la temperatura
Hawkins <sup>26</sup> , 2003	110	1 y 2	DCA 2000 Nycocard Diastat DS 5	-	Sí	No	r = 0,99 r = 0,96 r = 0,98 r = 0,93	Compara 4 métodos diferentes con el método de referencia
Martin et al <sup>12</sup> , 2005	36	1 y 2	DCA 2000	6 min	Sí	No	r = 0,99	Diferencia media, 0,002% (IC del 95%, -0,07% a 0,07%)
Shemesh et al <sup>27</sup> , 2006	117	1 y 2	DCA 2000	No descrito	Sí	No	R <sup>2</sup> = 0,059; diferencia media, 0,02	Analiza también otros parámetros bioquímicos

CV: coeficiente de variación; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; r: coeficiente de correlación lineal; R<sup>2</sup>: coeficiente de correlación.

0,71-0,97 y desviaciones estándar entre 0,1 y 1,4. Dos estudios notificaban la buena correlación entre ambas mediciones de HbA<sub>1c</sub><sup>20,27</sup> con R<sup>2</sup> = 0,85 y R<sup>2</sup> = 0,059 (p < 0,001). Solamente un artículo<sup>8</sup> ofrece datos de sensibilidad (91%) y especificidad (94%).

### Calidad de vida

Cinco trabajos recogen el aumento de la satisfacción del paciente al evitar extracciones, pero en ningún caso se ha valorado mediante cuestionarios de calidad de vida adecuadamente validados en castellano<sup>8,12,13,15,21,23,28</sup>.

### Características de la técnica

Varios estudios definían los métodos como rápidos, ya que la prueba se efectuaba en 5-10 min, y cómodos, al usar 5-10 µl de sangre; también referían que podían ayudar a la educación de los pacientes, y que eran apropiados para realizar controles en sitios alejados de ambulatorios y hospitales<sup>5,19,23,25,27</sup>.

### Riesgos y seguridad

El principal problema es el posible incremento de episodios de hipoglucemia<sup>8,15,23</sup>. En el estudio de Schwartz et al<sup>22</sup> algunas mediciones fallaron, por lo que la intensificación del tratamiento fue errónea, con el riesgo que conllevaría para el paciente. Kennedy et al<sup>18</sup> y Hawkins<sup>26</sup> no aconsejaban ciertos métodos, ya que los resultados dispares podrían perjudicar la salud de los pacientes.

### Estudios de coste-efectividad

Khunti et al<sup>28</sup> ofrecen datos de gasto total por visita médica, que fue superior en el grupo control (9,92 frente a 9,58 libras esterlinas). Gebrekidan et al<sup>16</sup> notificaron que el precio podría suponer un problema para su uso sistemático, pero en lugares remotos y con infraestructuras pobres, los beneficios obtenidos serían superiores a los gastos. Cinco estudios definieron los métodos como instrumentos baratos, con posibles beneficios y con costes justificados a corto plazo ahorrando en desplazamientos y visitas médicas, y a largo plazo en cuanto a calidad de vida y descenso en los tratamientos y número de visitas ambulatorias y de intervenciones quirúrgicas<sup>12,17,25,27,28</sup>. Sicard et al<sup>23</sup> detalló precios: A1cNow (24,99 dólares; determinación, 10 dólares), Glycosal (536 dólares; determinación, 4 dólares), BD-A1c-at-home (19,95 dólares), DCA-2000 (2.700 dólares; 10 determinaciones, 85 dólares).

### Discusión

Las técnicas que se realizan a la cabecera del paciente son una interesante herramienta para los clínicos, ya que permiten establecer un diagnóstico eficaz en pocos minutos, como la determinación de glucohemoglobina, que se presenta como prueba diagnóstica alternativa a la estandarizada. La revisión incluye ensayos clínicos, estudios de pruebas diagnósticas e informes de evaluación, y obtiene



### Lo conocido sobre el tema

- El control metabólico en pacientes con diabetes mediante la HbA<sub>1c</sub> es útil para documentar el grado de control glucémico y para controlar la evolución de la enfermedad.
- Su valor ha demostrado utilidad para predecir y reducir el riesgo de desarrollo de muchas de las complicaciones de la diabetes.
- Se determina en laboratorios mediante extracción de sangre venosa y los resultados no son inmediatos.

### Qué aporta este estudio

- Revisión sistemática de ensayos clínicos y pruebas diagnósticas para valorar la eficacia y la seguridad de la determinación ambulatoria de HbA<sub>1c</sub> mediante métodos rápidos.
- Con esta prueba «a pie del paciente» se aumenta el control glucémico, con descenso de las concentraciones de HbA<sub>1c</sub>, se intensifica el control terapéutico y disminuyen el número de visitas médicas e intervenciones quirúrgicas, mejorando así la calidad de vida del paciente.
- Los métodos rápidos poseen ciertas limitaciones, como entrenamiento del personal, temperatura y humedad, calibraciones y rango de medición de HbA<sub>1c</sub>, así como las interferencias que pueden sufrir, y los posibles episodios hipoglucémicos.

estimaciones de eficacia, seguridad y costes de estas técnicas.

Una limitación de este trabajo es el potencial sesgo de publicación, ya que se excluyeron trabajos aún no publicados, literatura gris e informes de casas comerciales. Este sesgo se ha tratado de evitar al extender la búsqueda en varias bases de datos, realizarla sin restricción de idiomas y seleccionar, además de ensayos clínicos, informes de agencias de evaluación y estudios de pruebas diagnósticas. Con el fin de evitar un posible sesgo en la aplicación de los criterios de selección, éstos se definieron a priori. Se intentó reducir las posibles fuentes de heterogeneidad mediante la aplicación estricta de los criterios de inclusión de pacientes, seleccionando únicamente adultos con diabetes tipos 1 y 2.

Los resultados obtenidos de los artículos analizados están limitados por una serie de factores y presentan algunos problemas metodológicos, tanto de validez interna como externa, que pueden ser la causa de las diferencias acusadas entre las distintas instrumentaciones ensayadas y que hacen que presenten una calidad moderada: aunque la asignación aleatoria de los pacientes en los grupos ha sido correcta, no hay ningún ensayo que refleje enmascaramiento, y el cálculo del tamaño de muestra, análisis por intención de tratar y las pérdidas de pacientes no siempre se han explicado.

El número de pacientes de algunos estudios era escaso y el tiempo de seguimiento, insuficiente. Las variables analizadas no siempre eran las mismas y la agregación de resultados de ensayos clínicos y estudios de pruebas diagnósticas no ha sido posible.

De los resultados, presentados en las tablas 1 y 2, se concluye que la mayoría de los dispositivos analizados han mostrado una buena correlación lineal entre valores (r), los datos obtenidos tenían intervalos de confianza estrechos y en su mayoría las estimaciones de los efectos producidos (p) eran significativas.

No se han localizado ensayos clínicos en curso que analicen efectividad, seguridad y costes de la determinación de HbA<sub>1c</sub> por métodos rápidos.

Estos instrumentos ambulatorios mejorarían la calidad de vida del paciente, y se podría reducir gastos, aunque con ciertas limitaciones. Sería conveniente la realización de análisis económicos pormenorizados que reflejen el posible ahorro que estos dispositivos pueden ocasionar al paciente y al Sistema Sanitario. La determinación de HbA<sub>1c</sub> con esta instrumentación tiene un futuro prometedor a medio plazo, ya que se están desarrollando nuevos dispositivos, cada vez más precisos y económicos, que invitan a la implantación ambulatoria, para obtener un potencial beneficio para el paciente.

### Bibliografía

1. Tamayo B, Faure E, Roche MJ, Rubio E, Sánchez E, Salvador JA. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Aragón, Spain. *Diabetes Care*. 1997;20: 534-6.
2. Costa A, Conget I, Treserras R, Gomis R. Utilidad de la glucemia basal y de la hemoglobina glucosilada para la detección de la tolerancia anormal a la glucosa en familiares de pacientes con diabetes tipo 2. *Med Clin (Barc)*. 1999;112: 241-4.
3. Kaufman FR, Halvorson M, Carpenter S. Association between diabetes control and visits to a multidisciplinary pediatric diabetes clinic. *Pediatrics*. 1999;103: 948-51.
4. Rahbar S. An abnormal hemoglobin in redcells of diabetes. *Clin Chem Acta*. 1968;32:296-8.
5. Kennedy L, Herma WH. Glycated hemoglobin assessment in clinical practice: comparison of the A1cNow point-of-care device with central laboratory testing (GOAL A1C Study). *Diabetes Technol Ther*. 2005;7:907-12.
6. Jeppsson JO, Kobold U, Miedema K, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA<sub>1c</sub> in human blood. *Clin Chem Lab Med*. 2002;40:78-89.
7. National Glycohemoglobin Standardization Program (NGPS). List of NGPS Certified Laboratories (actualización 5/06, listado de certificaciones). Disponible en: <http://www.missouri.edu/diabetes/ngps/labs.pdf>
8. Guerci B, Durain D, Leblanc H, Rouland JC, Passa P, Godeuau T, et al. Multicentre evaluation of the DCA 2000 system for measuring glycated haemoglobin. *Diabetes Metab*. 1997;23:195-201.

9. St John A, Davis TM, Goodall I, Townsend MA, Price CP. Nurse-based evaluation of point-of-care assays for glycated haemoglobin. *Clin Chim Acta*. 2006;365:257-63.
10. Papoz L, Delcourt C. HbA1c measurement with the portable DCA 2000 device. *Diabetes Metab*. 1998;23:368-9.
11. Fonfrede M, Grimaldi A. Evaluation of the DCA 2000 system for glycated haemoglobin measurement. *Diabetes Metab*. 1998;24:66-7.
12. Martin DD, Shephard MDS, Freeman H, Bulsara MK, Jones TW, Davis EA, et al. Point-of-care testing of HbA1c and blood glucose in a remote Aboriginal Australian community. *Med J Aust*. 2005;182:524-7.
13. Miller CD, Barnes CS, Phillipas LS, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, et al. Rapid A1c availability improves clinical decision-making in an urban primary care clinic. *Diabetes Care*. 2003;26:1158-63.
14. Tamborlane WV, Kollman C, Steffes MW, Ruedy KJ, Dongyuan X, Beck RW, et al. Comparison of fingerstick hemoglobin A1c levels assayed by DCA 2000 with the DCCT/EDIC central laboratory assay: results of a Diabetes Research in Children Network (DirecNet) study. *Pediatr Diabetes*. 2005;6:13-6.
15. Cagliero E, Levina EV, Nathan DM. Immediate feedback of HbA1c levels improves glycemic control in type 1 and insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1999;22:1785-9.
16. Gebrekidan A, Gill G, Wile D, Tesfaye S. An accurate and portable system for glycated haemoglobin measurement in the tropics. *Trop Doct*. 2004;34:94-5.
17. Grieve R, Beech R, Vincent J, Mazurkiewicz J. Near patient testing in diabetes clinics: appraising the costs and outcomes. *Health Technol Assess*. 1999;3:1-74.
18. Kennedy L, Herman WH, Strange P, Harris A. Impact of active versus usual algorithmic titration of basal insulin and point-of-care versus laboratory measurement of HbA1c on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the Glycemic Optimization with Algorithms and Labs at Point of Care (GOAL A1C) trial. *Diabetes Care*. 2006;29:1-8.
19. Kopp HP, Festa A, Hopmeier P, Scherthaner G. Evaluation einer neuen Methode zur Bestimmung von glykiertem Hämoglobin mittels monoklonaler Antikörper (DCA 2000). *Wien Klin Wochenschr*. 1996;108:16-9.
20. Le Marois E, Bruzzo F, Reach G, Guyon F, Luo J, Boillot J, et al. Comparison between a rapid glycohaemoglobin (HbA1c) immunoassay and other indices of glycaemic control. *Acta Diabetol*. 1996;33:232-5.
21. Parkes J, Ray R, Kerestan S, Davis H, Ginsberg B. Prospective evaluation of accuracy, precision, and reproducibility of an at-home hemoglobin A1c sampling kit. *Diabetes Technol Ther*. 1999;1:411-9.
22. Schwartz KL, Monsur JC, Bartoces MG, West PA, Neale AV. Correlation of same-visit HbA1c test with laboratory-based measurements. *BMC Fam Pract*. 2005;6:28.
23. Sicard DA, Taylor JR. Comparison of point-of-care HbA1c test versus standardized laboratory testing. *Ann Pharmacother*. 2005;39:1024-8.
24. Thaler LM, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, Dunbar VG, Phillips LS, et al. Diabetes in urban African-Americans. XVII. Availability of rapid HbA1c measurements enhances clinical decision-making. *Diabetes Care*. 1999;22:1415-21.
25. Wikblad K, Smide B, Bergstrom A, Wahren L, Mugusi F, Jeppsson JO. Immediate assessment of HbA1c under field conditions in Tanzania. *Diabetes Res Clin Pract*. 1998;40:123-8.
26. Hawkins RC. Comparison of four point-of-care HbA1c analytical systems against central laboratory analysis. *Singapore Med J*. 2003;44:8-11.
27. Shemesh T, Rowley KG, Shepard M, Piers LS, O'Dea K. Agreement between laboratory results and on-site pathology testing using Bayer DCA2000+ and Cholestech LDX point-of-care methods in remote Australian Aboriginal communities. *Clin Chim Acta*. 2006;367:69-76.
28. Khunti K, Stone MA, Burden AC, Turner D, Raymond NT, Burden M, et al. Randomised controlled trial of near-patient testing for glycated haemoglobin in people with type 2 diabetes mellitus. *Br J Gen Pract*. 2006;56:511-7.
29. Jeffrey A. Rapid hemoglobin a1C testing for evaluation of glucose control. California Technology Assessment Forum. San Francisco, California; 2003.
30. Point of care testing of hemoglobin A1c. Agency for Healthcare Research and Quality. Technology Assessment Program. Rockville, Maryland; 2005.