

Criterios objetivos de fiabilidad e idoneidad para los sistemas de autocontrol de la glucemia capilar

Francisco Javier Ampudia-Blasco

Endocrinólogo. Jefe de la Unidad de Referencia de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Profesor asociado de la Facultad de Medicina de Valencia. Valencia

INTRODUCCIÓN

El autocontrol de la glucemia capilar sigue siendo, a día de hoy, una herramienta clave en el tratamiento de la diabetes¹, tanto para el paciente como para el equipo médico. Su objetivo es obtener la información necesaria de los niveles de glucosa en sangre (GS), en diversos momentos del día, para así poder ajustar el plan de tratamiento dietético, la actividad física y el tratamiento farmacológico, especialmente el ajuste de las dosis de insulina. Para llevar a cabo los ajustes terapéuticos adecuados, los sistemas de autocontrol de la glucemia capilar (SAGC) (constituidos por un medidor y las correspondientes tiras reactivas) deben proporcionar medidas de la GS capilar exactas y precisas².

Sin embargo, existen varios factores tales como el rendimiento del sistema de autocontrol, factores fisiológicos del paciente (valores extremos del hematocrito o variaciones de la presión de oxígeno), condiciones ambientales extremas o interferencias de medicación³⁻⁵ que pueden alterar potencialmente las lecturas de la glucemia y conducir a errores de tratamiento. Por lo tanto, los profesionales sanitarios (médicos, personal de enfermería) y los pacientes deben estar bien informados sobre las limitaciones en la prueba de GS capilar.

En los últimos años se han producido mejoras significativas en las tecnologías de los sistemas de medición de glucosa capilar, lo que ha hecho necesario llevar a cabo una actualización de los aspectos más relevantes que se deben tener en cuenta para garantizar la exactitud en la medición y obtener un rendimiento adecuado. Esto llevó a la elaboración de la segunda edición de la norma de la International Organization for Standardization (ISO) 15197:2015, en la que se establecen los nuevos requisitos de las prestaciones analíticas para los medidores de glucemia capilar en personas no expertas.

NORMA ISO 15197: PRECISIÓN Y EXACTITUD DE LOS SISTEMAS DE AUTOCONTROL

Los requisitos para los SAGC se definieron por primera vez en la norma de la ISO 15197, que se publicó en 2003⁶.

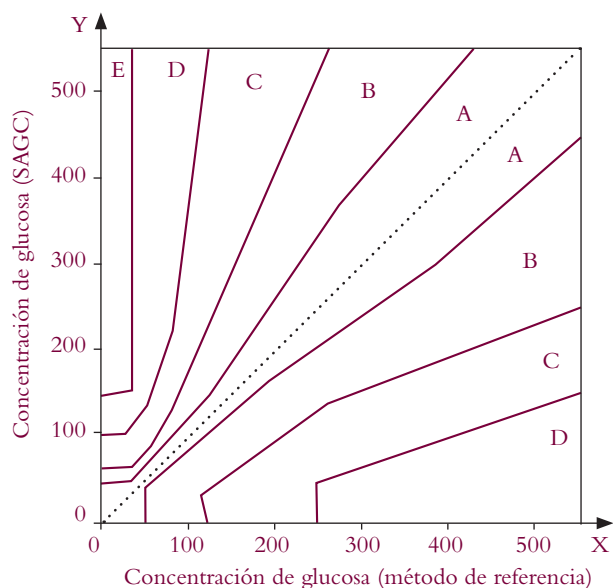
Esta norma estaba prevista para los sistemas de monitorización de GS capilar utilizados por personas no expertas (es decir, por personas con diabetes que no eran profesionales sanitarios). Los objetivos principales fueron establecer los requisitos que diesen lugar a un funcionamiento aceptable de los sistemas de autocontrol y especificar los procedimientos para demostrar la conformidad con esta norma internacional. En ella se utilizó el término «exactitud del sistema» para describir la capacidad de dicho sistema de autocontrol para producir resultados representativos de medición que concuerden con los valores de referencia.

Más recientemente, en 2013, se publicó una revisión de la norma ISO (ISO 15197:2013)⁷ que ha culminado en la versión de 2015, que es la que actualmente se aplica. Esta última versión presenta criterios de exactitud del sistema más estrictos y algunos cambios en el protocolo de ensayo. Por ejemplo, la influencia de determinadas magnitudes como el hematocrito o las sustancias interferentes en la sangre, el número de lotes de tiras reactivas que deben evaluarse y los requisitos para el método de comparación⁸. Con respecto a los criterios mínimos de las prestaciones de exactitud del sistema, la ISO 15197:2015 estipula que al menos el 95 % de los resultados de la medición deben encontrarse dentro de ± 15 mg/dl del valor de las concentraciones de GS < 100 mg/dl y dentro de ± 15 % de las concentraciones de GS ≥ 100 mg/dl.

Además, esta segunda edición de la norma adopta un enfoque basado en el riesgo para los requisitos de exactitud utilizando la cuadrícula de análisis consensuado de errores (*Consensus Error Grid* [CEG]) dividida en cinco zonas con diferentes grados de riesgo para el paciente en función de que el resultado obtenido por el SAGC no sea exacto (A, B, C, D, E). Si los resultados se sitúan en las zonas A y B, pueden considerarse clínicamente aceptables, ya que ninguno de ellos da lugar a alteraciones en el tratamiento. Si se encuentran en la zona C, se puede provocar una sobrecorrección en el tratamiento que conduzca a una hipo o hiperglucemia. Los puntos en la zona D se consideran fallos peligrosos que deben detectarse para no dar lugar a errores en el tratamien-

to. Finalmente, los puntos en la zona E provocarían una aplicación del tratamiento opuesto al necesario (figura 1)⁷.

Figura 1. De acuerdo con la ISO 15197:2015, el 99 % de los resultados de las medidas deberían estar dentro de las zonas A y B



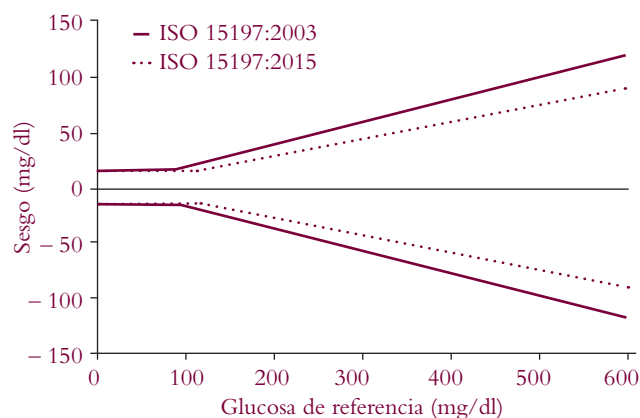
ISO: International Organization for Standardization; SAGC: sistema de autocontrol de la glucemia capilar; X: método de comparación; Y: medidor.

Estos criterios son más estrictos que los establecidos en la primera versión de la norma (± 15 mg/dl del valor de las concentraciones de GS < 75 mg/dl y $\pm 20\%$ de las concentraciones de GS ≥ 75 mg/dl). La importancia de establecer unos criterios de exactitud más estrictos en la norma ISO 15197:2015 es por el papel esencial de los SAGC en la gestión de la diabetes. Además, la determinación de la glucemia capilar, disponible para todos los pacientes con diabetes en tratamiento con insulina, permite la detección de la hipoglucemia asintomática⁶ (figura 2).

La norma ISO 15197:2015 establece que cada lote individual de tiras reactivas debe tener una precisión del 95 %. Pero dado que los estudios han demostrado que la medición de la precisión puede variar notablemente dentro de un sistema, pudiendo darse variaciones entre lotes⁹, se requiere además la evaluación de la exactitud de tres lotes diferentes de tiras reactivas (como ya se ha indicado anteriormente). De esta forma, la evaluación de diferentes lotes de tiras reactivas permite una evaluación más precisa de un determinado SAGC.

La evaluación de los SAGC en condiciones óptimamente controladas no refleja de forma necesaria la exactitud y precisión de una medición obtenida por los propios pacientes en condiciones más similares a la vida real. En esta nueva

Figura 2. El gráfico representa los criterios de exactitud más estrictos establecidos en la norma ISO 15197:2015 frente a la versión anterior ISO 15197:2003



ISO: International Organization for Standardization.

versión de la ISO se tiene en cuenta el factor humano en la obtención de resultados de glucosa exactos y precisos. Por ello, la nueva revisión de la norma ISO establece que la facilidad de uso de un sistema y la calidad del etiquetado del fabricante para reducir el riesgo de errores de manipulación son también aspectos importantes para asegurar resultados de medición fiables y precisos¹⁰. Las mediciones deben ser realizadas por el usuario final, simplemente siguiendo las instrucciones de uso, sin ningún tipo de asistencia o explicación³.

Además, otra modificación importante de la norma ISO 15197:2015 es la inclusión de la evaluación de la influencia de parámetros como el hematocrito y la presencia de determinadas sustancias en la sangre que pueden afectar al rendimiento analítico del SAGC. En el anexo de la norma se da una lista de sustancias que pueden estar presentes en la sangre y que pueden interferir en los resultados².

PAPEL DE LA PRESIÓN PARCIAL DE OXÍGENO

Los SAGC utilizan biosensores que transforman la concentración de glucosa en una señal (por ejemplo, una corriente eléctrica) cuya intensidad es proporcional al nivel de glucosa en la muestra de sangre. Por lo general, el biosensor está situado dentro de una cámara incluida en la propia tira reactiva, y se presenta como una capa delgada y seca que comprende una mezcla de enzimas, mediadores y otros componentes químicos que reaccionan específicamente con la glucosa. Las enzimas usadas de forma más habitual en estos biosensores son la glucosa oxidasa (GOD) y la glucosa deshidrogenasa¹¹. Cualquier factor que interfiera o afecte a estas enzimas puede afectar a la exactitud del sistema. La variación

puede deberse a factores como sustratos sanguíneos competidores (por ejemplo, maltosa, vitamina C), factores ambientales (por ejemplo, temperatura fría, elevada altitud con menor presión de oxígeno) o factores relacionados con los pacientes. En la ISO 15197:2015 se solicita que se especifiquen en las instrucciones de uso las posibles interferencias en la medición y si el sistema se ve afectado por factores ambientales como la temperatura y la humedad ambiente, la presión atmosférica y la presión parcial de oxígeno (pO_2) (altitud elevada)¹². El fabricante debe especificar las condiciones requeridas para obtener los valores medidos exactos.

En particular, los sistemas que usan como reacción enzimática la GOD en las tiras reactivas (sistemas GOD) podrían, en principio, ser propensos a las interferencias de oxígeno¹³. La mayoría de estudios realizados sobre la influencia de la pO_2 incluyen a pacientes con enfermedades respiratorias, pacientes críticos o posoperatorios, en los que se ha observado que valores de $pO_2 \leq 45$ mmHg (pacientes con enfermedades respiratorias) pueden inducir a una sobreestimación de las medidas de glucosa¹², y en muestras de sangre venosa ajustada con valores de $pO_2 > 150$ mmHg¹³ o en pacientes críticamente enfermos/pacientes sometidos a cirugía con aumento de la presión arterial y valores de pO_2 de hasta unos 600 mmHg puede producirse una infraestimación de estos valores^{14,15}.

Para minimizar la dependencia de oxígeno de los sistemas de la GOD se han desarrollado biosensores que contienen un receptor de electrones no fisiológico (mediador) como ferroceno, ferricianuro o una sal orgánica conductora. Las propiedades del mediador utilizado, por ejemplo, su estabilidad, cinética y la capacidad de competir con el oxígeno, son aspectos que se deben tener en cuenta en lo relativo a eliminar el nivel de dependencia de los sistemas GOD del oxígeno¹⁶.

Por último, es importante contextualizar que estas fluctuaciones en la pO_2 son relevantes clínicamente en las mediciones de los niveles de GS arterial o venosa llevadas a cabo en el ámbito hospitalario, pero no en la automonitorización ambulatoria. En estas condiciones se ha comprobado que el porcentaje de pacientes domiciliarios que pueden experimentar oxigenaciones de la sangre capilar distintas de los valores normales (es decir, $pO_2 = 60-90$ mmHg) es muy reducido¹⁷.

EFECTO DEL HEMATOCRITO

Otro factor que se ha de considerar y que va a influir en la exactitud del SAGC es el valor de hematocrito de la muestra. La influencia del hematocrito ya se señaló inicialmente en las guías de tratamiento^{18,19} y cada día cobra mayor importancia², lo que ha llevado a que se especifique como

factor que se ha de controlar en la norma ISO 15197:2015, más recientemente publicada. Esta norma especifica que la influencia del hematocrito debe investigarse utilizando un mínimo de cinco valores diferentes del hematocrito para cada una de las tres concentraciones de glucosa definidas. Los efectos del hematocrito se deberán describir en las instrucciones de uso si existe una diferencia de > 10 mg/dl o $> 10\%$ entre la muestra de ensayo y de control, en concentraciones de glucosa de ≤ 100 mg/dl y > 100 mg/dl, respectivamente⁷. La Food and Drug Administration (FDA) también incluye la evaluación del hematocrito, ya que sus valores alterados se encuentran de forma rutinaria en los usuarios previstos de estos dispositivos, y recomienda un rango mínimo del 20-60 %²⁰.

Las instrucciones de uso para muchos SAGC sugieren que se limite la utilización de los dispositivos a las situaciones en las que los niveles de hematocrito están dentro de un rango específico de valores, típicamente del 30-50 %. Sin embargo, el uso de estos dispositivos fuera de estos niveles ocurre con bastante frecuencia en la rutina diaria. Los resultados de varios estudios con diferentes medidores de glucosa demuestran que los valores de hematocrito inferiores a lo normal ($< 30\%$ a $< 35\%$) dan como resultado una sobreestimación de los niveles de glucosa en el laboratorio, mientras que los valores de hematocrito superiores a lo normal ($> 45\%$) dan como resultado subestimaciones de los valores de laboratorio²¹⁻²⁵. Las alteraciones en los niveles de hematocrito pueden ser inducidas por intervenciones de estilo de vida (fumar o un ejercicio prolongado), condiciones ambientales (altitud elevada o variación estacional), condiciones demográficas (edad avanzada), situaciones particulares (embarazo, anemia) o enfermedades (trastornos hematológicos, hipermenorrea, enfermedad renal). Incluso se han estimado variaciones temporales de estos valores dentro de un mismo sujeto sano en intervalos de tiempo de hasta seis meses, y se ha calculado que pueden tener un cambio relativo de hasta un 15 % (nivel del 95 %) ²⁶.

Estas variaciones del hematocrito tienen un importante impacto sobre las mediciones de la glucosa en los SAGC. Así se demostró en un estudio sobre 19 SAGC, en el que tan solo unos pocos SAGC no estaban afectados por la interferencia del hematocrito. Estos datos subrayan la importancia de seleccionar aquellos sistemas de medición en los que se reduce al mínimo o se evita la interferencia del hematocrito²⁷.

En el diseño de una tira reactiva de glucosa existen diferentes métodos para reducir o eliminar el efecto de la interferencia de hematocrito, y son básicamente dos:

- Método en el que el valor del hematocrito de la muestra se valora y se aplican factores de compensación para eliminar el posible efecto interferente.

- Método propio del diseño de la tira reactiva en el que las características estructurales de esta impiden la interacción del mecanismo de medición del sensor con el hematocrito de la muestra²⁸.

Se recomienda, por tanto, el uso de medidores con un rendimiento estable bajo las diferentes condiciones.

CONCLUSIONES

El rendimiento analítico (precisión, exactitud, comportamiento ante interferentes, etc.) de un SAGC es el resultado de las características de todos los componentes del sistema (tiras reactivas y medidor). El material de las tiras reactivas, la disposición de los electrodos, la geometría del canal capilar y la formulación de la química de detección (mediador redox, enzima, etc.) desempeñan un papel importante. Pero igual de importante es el papel del medidor, cuyos algoritmos integrados para el procesamiento de señales (calibración, hematocrito o compensación de la temperatura) son los responsables finales de los resultados obtenidos.

En la actualidad, el marco para determinar el óptimo rendimiento de los SAGC se encuentra definido por el conjunto de requisitos establecidos en la última versión de la norma internacional ISO 15197. En ella se definen criterios de aceptación formales para la exactitud, precisión y el efecto de magnitudes de influencia como el hematocrito y las sustancias interferentes en la sangre.

El hematocrito es una de las principales fuentes de error en la medición de la concentración de glucosa en los SAGC. Teniendo en cuenta que puede existir una elevada variabilidad en los niveles de hematocrito de forma rutinaria, es importante el uso de SAGC con un rendimiento estable bajo las diferentes condiciones que garantice una medición fiable.

El oxígeno y su influencia en la medición de la glucosa serán relevantes cuando se analicen muestras venosas y arteriales en pacientes hospitalizados, posoperatorios o en estado crítico. En los SAGC, al tratarse de sistemas de control de la glucosa domiciliaria, en manos del paciente, la posible interferencia por la pO₂ está prácticamente eliminada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schwandt A, Best F, Biester T, Grünerbel A, Kopp F, Krakow D, et al. Both the frequency of HbA1c testing and the frequency of self-monitoring of blood glucose predict metabolic control: a multicentre analysis of 15.199 adult type 1 diabetes patients from Germany and Austria. *Diabetes Metab Res Rev* 2017; Oct;33(7). Epub 2017 Jun 14.
2. Freckmann G, Schmid C, Baumstark A, Rutschmann M, Haug C, Heinemann L. Analytical performance requirements for systems for self-monitoring of blood glucose with focus on system accuracy: relevant differences among ISO 15197:2003, ISO 15197:2013, and Current FDA Recommendations. *J Diabetes Sci Technol* 2015;9:885-94.
3. Erbach M, Freckmann G, Hinzmann R, Kulzer B, Ziegler R, Heinemann L, et al. Interferences and limitations in blood glucose self-testing: an overview of the current knowledge. *J Diabetes Sci Technol* 2016;10:1161-8.
4. Tang Z, Du X, Louie R, Kost GJ. Effects of drugs on glucose measurements with handheld glucose meters and a portable glucose analyzer. *Am J Clin Pathol* 2000;113:75-86.
5. Ginsberg BH. Factors affecting blood glucose monitoring: sources of errors in measurement. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3:903-13.
6. International Organization for Standardization. In vitro diagnostic test systems—requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. EN ISO 15197: 2003 (E). Disponible en: URL: <https://www.iso.org/standard/26309.html>. Último acceso: 19 de septiembre de 2017.
7. International Organization for Standardization. In vitro diagnostic test systems—requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. EN ISO/ DIS 15197:2013. Disponible en: URL: http://www.iso.org/iso/home/store/catalogue_tc/catalogue_detail.htm?csnumber=54976. Último acceso: 19 de septiembre de 2017.
8. Freckmann G, Link M, Schmid C, Pleus S, Baumstark A, Haug C. System accuracy evaluation of different blood glucose monitoring systems following ISO 15197:2013 by using two different comparison methods. *Diabetes Technol Ther* 2015;17:635-48.
9. Baumstark A, Pleus S, Schmid C, Link M, Haug C, Freckmann G. Lot-to-lot variability of test strips and accuracy assessment of systems for self-monitoring of blood glucose according to ISO 15197. *J Diabetes Sci Technol* 2012;6:1076-86.
10. Schmid C, Haug C, Heinemann L, Freckmann G. System accuracy of blood glucose monitoring systems: impact of use by patients and ambient conditions. *Diabetes Technol Ther* 2013;15:889-96.
11. Ferri S, Kojima K, Sode K. Review of glucose oxidases and glucose dehydrogenases: a bird's eye view of glucose sensing enzymes. *J Diabetes Sci Technol* 2011;5:1068-76.
12. Schmid C, Baumstark A, Pleus S, Haug C, Tesar M, Freckmann G. Impact of partial pressure of oxygen in blood samples on

- the performance of systems for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Technol Ther* 2014;16:156-65.
13. Baumstark A, Schmid C, Pleus S, Haug C, Freckmann G. Influence of partial pressure of oxygen in blood samples on measurement performance in glucose-oxidase-based systems for self-monitoring of blood glucose. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7:1513-21.
 14. Tang Z, Louie RF, Lee JH, Lee DM, Miller EE, Kost GJ. Oxygen effects on glucose meter measurements with glucose dehydrogenase- and oxidase-based test strips for point-of care testing. *Crit Care Med* 2001;29:1062-70.
 15. Chun TY, Hirose M, Sawa T, Harada M, Hosokawa T, Tanaka Y, et al. The effect of the partial pressure of oxygen on blood glucose concentration examined using glucose oxidase with ferricyan ion. *Anesth Analg* 1994;79:993-7.
 16. Yoo EH, Lee SY. Glucose biosensors: an overview of use in clinical practice. *Sensors (Basel)* 2010;10:4558-76.
 17. Freckmann G, Schmid C, Baumstark A, Pleus S, Link M, Haug C. Partial pressure of oxygen in capillary blood samples from the fingertip. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7:1648-9.
 18. Consensus statement on self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1987;10:95-9.
 19. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 1996. *Diabetes Care* 1996;19:(Suppl 1):1-118.
 20. Food and Drug Administration. Self-Monitoring Blood Glucose Test Systems for Over-the-Counter Use. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. 2016. Disponible en: URL: <https://www.fda.gov/downloads/ucm380327.pdf>. Último acceso: 19 de septiembre de 2017.
 21. Pavlicek V, Garzoni D, Urech P, Brändle M. Inaccurate selfmonitoring of blood glucose readings in patients on chronic ambulatory peritoneal dialysis with icodextrin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:124-6.
 22. Puntmann I, Wosniok W, Haeckel R. Comparison of several point-of-care testing (POCT) glucometers with an established laboratory procedure for the diagnosis of type 2 diabetes using the discordance rate. A new statistical approach. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:809-20.
 23. Tang Z, Lee JH, Louie RF, Kost GJ. Effects of different hematocrit levels on glucose measurements with handheld meters for point-of-care testing. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1135-40.
 24. Phillipou G, Seaborn CJ, Hooper J, Phillips PJ. Capillary blood glucose measurements in hospital inpatients using portable glucose meters. *Aust N Z J Med* 1993;23:667-71.
 25. Smith EA, Kilpatrick ES. Intra-operative blood glucose measurements. The effect of haematocrit on glucose test strips. *Anaesthesia* 1994;49:129-32.
 26. Thirup P. Haematocrit: within-subject and seasonal variation. *Sports Med* 2003;33:231-43.
 27. Ramljak S, Lock JP, Schipper C, Musholt PB, Forst T, Lyon M, et al. Hematocrit interference of blood glucose meters for patient self-measurement. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7:179-89.
 28. Dungan K, Chapman J, Braithwaite SS, Buse J. Glucose measurement: confounding issues in setting targets for inpatient management. *Diabetes Care* 2007;30:403-9.