

## **EFFECTIVIDAD Y CALIDAD DE LA ATENCIÓN SANITARIA MEDIDA A TRAVÉS DE LA MORTALIDAD EVITABLE**

Columnista Experto de SIIC  
**Dr. Daniel Bautista Rentero**

Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Médico adjunto del Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario «Dr. Peset» de Valencia. Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública, Brom., Tox. Y M. Legal, Universitat de València, España

*en colaboración con*

**José Luis Alfonso Sánchez<sup>a</sup>** (Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública), **Vicente Zanón Viguera<sup>a,b</sup>** (Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública) y **José Luis Giménez Ferri<sup>b</sup>** (Diplomado universitario en Enfermería y en Promoción de la Salud), del <sup>a</sup>Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario «Dr. Peset» y <sup>b</sup>Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública, Brom., Tox. y M. Legal, Universitat de València

Otro trabajo publicado: Saiz Sánchez C, Bautista Rentero D, Corella Piquer D, Cortina Birlanga S, González Arráez JI: «Análisis edad-período-cohorte de la mortalidad por accidentes de tráfico en España», *Salud Pública de México* 41(3):170-6, May-Jun 1999

Valencia, España (**especial para SIIC**)

La vigilancia de la mortalidad evitable puede constituir un control de calidad sobre el rendimiento del proceso asistencial y los índices de mortalidad evitable hospitalaria serían útiles no sólo para evaluar la calidad de la atención sanitaria proporcionada dentro sino también fuera del hospital.

### **RESUMEN**

Utilizando el listado de causas de mortalidad evitable (ME) conocidas como indicadores de asistencia médica (IAME) según la clasificación de Holland, se ha llevado a cabo un estudio de la ME ocurrida en los hospitales de la Comunidad Valenciana durante 1994 y 1995. De 106 540 altas con criterios de IAME, fallecieron 617 pacientes (letalidad: 0.58%). Las causas más frecuentes de ME fueron la enfermedad hipertensiva y cerebrovascular, con el 46% de los exitus evitables; la materno-perinatal, con el 36%; y la tuberculosis, 7%. Según el análisis de regresión logística, los hombres presentaron mayor riesgo de ME que las mujeres, los grupos de edad con mayor riesgo fueron los de más de 50 años y los menores de 18 años, y la presencia de mayor número de diagnósticos se asoció a riesgo más elevado.

**Palabras clave:** mortalidad evitable, estadísticas hospitalarias, Comunidad Valenciana.

### **Siglas:**

ME, mortalidad evitable  
IAME, indicadores de asistencia médica  
CMBD, conjunto mínimo básico de datos

### **INTRODUCCION**

En ausencia de servicios de salud, la mortalidad estaría determinada por factores sociales, medioambientales y genéticos. Los servicios de salud, a través de las actividades preventivas y terapéuticas, y los gobiernos, a través de políticas legislativas, modifican la influencia de algunos de estos factores con el objetivo de reducir la mortalidad. Para algunas enfermedades, el conocimiento médico está suficientemente adelantado como para evitar casi todas las muertes en determinados grupos de edad. Sin embargo, para que tales muertes sean evitadas es necesaria una acción oportuna; la observación de un número apreciable de desenlaces fatales sugiere que tal acción no ha sido tomada. Pueden identificarse enfermedades en las cuales la educación sanitaria, la inmunización, la continuidad de la atención, el tratamiento médico o quirúrgico así como otros aspectos particulares de los sistemas de atención sanitaria son importantes con el fin de evitar muertes innecesarias.

A finales de la década de los ochenta, Holland y un grupo de investigadores, en representación de los

países miembros de la Unión Europea, elaboraron una serie de atlas<sup>1,2</sup> que examinan la mortalidad evitable (ME) debida a una selección de 17 grupos de enfermedades. Tres de estas causas de mortalidad (cáncer pulmonar, cirrosis y los accidentes de vehículos de motor) pueden ser predominantemente susceptibles de prevención primaria a nivel nacional, por lo que se denominaron indicadores de política nacional de salud (IPNS). Para las otras enfermedades, los servicios de salud pueden proporcionar tratamiento eficaz y prevención primaria o secundaria; como consecuencia, recibieron el nombre de indicadores de asistencia médica (IAME).

Los niveles bajos de mortalidad por causas evitables que en la actualidad predominan en los países industrializados probablemente reflejan, por lo menos en parte, el aumento de la efectividad de los servicios de salud.<sup>3-6</sup> En las últimas décadas, las tasas de ME han descendido de manera más pronunciada que las tasas de mortalidad por causas no evitables en Cataluña<sup>7</sup> y en el conjunto de España,<sup>8</sup> apreciándose un mayor descenso de la mortalidad asociada a IAME que la debida a IPNS.<sup>9</sup> Asimismo, en la Comunidad Valenciana, la mortalidad no evitable ha experimentado una reducción menos marcada que la ME (lista de Holland), debido a la disminución de la mortalidad por IAME,<sup>3</sup> especialmente, de las enfermedades hipertensivas y cerebrovasculares y de la tuberculosis.<sup>10</sup> Estos hechos constituyen evidencias a favor de que las causas de ME son indicadores sensibles a la cantidad y calidad de la atención sanitaria.

El análisis de la mortalidad hospitalaria aparece, al menos potencialmente, como un valioso instrumento para la planificación y la gestión de los propios hospitales.

Mediante la aplicación del análisis de la ME en el hospital, se pueden poner de manifiesto distintos aspectos de la efectividad de los servicios sanitarios.<sup>7,11,12</sup> Por ello, el presente estudio se ha llevado a cabo con el objetivo de (a) describir la ME ocurrida en los hospitales públicos de la Comunidad Valenciana durante el período 1994-95, utilizando el listado de IAME de Holland, así como (b) identificar los factores que condicionan dicha mortalidad.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se ha realizado un estudio epidemiológico respecto a la ME ocurrida durante 1994 y 1995 en los hospitales públicos de la Comunidad Valenciana para todos los IAME, según la clasificación de Holland (tabla 1).

**TABLA 1. Lista de causas de mortalidad evitable seleccionadas. Indicadores de asistencia médica de la clasificación de Holland.**

<b>Categoría de IAME</b>	<b>Rango de edad</b>	<b>Código CIE-9</b>
Tuberculosis	5-64	010-018, 137
Cáncer de cuello de útero	15-64	180
Cáncer de cuello y cuerpo de útero	15-54	179, 180, 182
Enfermedad de Hodgkin	5-64	201
Enfermedad reumática crónica de corazón	5-44	393-398
Enfermedades respiratorias	1-14	460-519
Asma	5-44	493
Apendicitis	5-64	540-543
Hernia abdominal	5-64	550-553
Colelitiasis y colecistitis	5-64	574-575.19, 576.1
Enfermedad hipertensiva y cerebrovascular	35-64	401-405 430-438
Fiebre tifoidea	5-64	002.0
Tosferina	0-14	033
Tétanos	0-64	037
Sarampión	1-14	055
Osteomielitis y periostitis	1-64	730
Mortalidad maternal y perinatal	Todos < 1 semana	630-676 Todos

Los individuos incluidos en el estudio fueron todos los pacientes dados de alta en 1994 ó 1995 en algún hospital de la red del Servicio Valenciano de Salud, registrados en el conjunto mínimo básico de datos (CMBD) de la Comunidad Valenciana y cuyo diagnóstico principal estuviese incluido en la lista de IAME.

Las variables obtenidas de la información recogida en el CMBD fueron las siguientes: hospital, codificados del 1 al 20 para mantener la confidencialidad de la información; edad, agrupada en 4 categorías (menores de 18 años, de 18 a 34 años, de 35 a 49 años, y de 50 a 64 años); sexo; financiación (Seguridad Social o a cargo de otros); circunstancias del ingreso (urgente o programado); categoría de IAME, enfermedad del listado de IAME (tabla 1) que figuraba como diagnóstico principal; índice de comorbilidad de Charlson,<sup>13</sup> adaptado por Deyo y colaboradores<sup>14</sup> para su empleo en bases de datos clínico- administrativas que utilicen la CIE-9-MC; número de diagnósticos; número de procedimientos quirúrgicos/obstétricos; días de estancia; y circunstancias del alta (exitus o no), que es la variable respuesta o de desenlace.

Respecto del análisis estadístico, se han calculado las tasas de letalidad por categorías de IAME y en conjunto para cada hospital de la Comunidad Valenciana, así como los intervalos de confianza de 95% (IC 95%). La significación estadística de las comparaciones se ha valorado mediante la prueba chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) de Pearson para las variables cualitativas, y la prueba t de Student o la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas. Se consideraron significativos los valores de p menores de 0.05.

En el análisis multivariante, se ha utilizado la regresión logística no condicional con la finalidad de valorar la influencia de diversos factores sobre la ME, controlando el efecto de posibles variables de confusión o términos de interacción. Los estimadores de los coeficientes de regresión se obtuvieron por máxima verosimilitud. La selección de variables se basó en la comparación de modelos mediante el estadístico de razón de verosimilitudes. Se valoró la significación estadística de los términos de interacción de segundo orden, aplicando el criterio jerárquico, es decir, manteniendo en el modelo sus componentes de orden inferior. Como medidas de asociación, se calcularon los *odds ratios* (OR) ajustados tomando el antilogaritmo de los coeficientes del modelo de regresión logística y sus IC 95%.

## RESULTADOS

En la tabla 2 se muestra el número de altas que cumplían los criterios de IAME, los casos de ME y la letalidad para cada IAME en los hospitales públicos de la Comunidad Valenciana.

**TABLA 2. Número de altas, casos de ME y letalidad para cada IAME en los hospitales de la Comunidad Valenciana durante 1994-95.**

IAME	Número de altas (n = 106 540)	Casos (n = 617)	Letalidad (en %)
Enf. de Hodgkin	152	3 (0.5%)	1.97
HTA y ECV	3664	283 (45.9%)	7.72
Tuberculosis	1237	43 (7.0%)	3.47
Colelitiasis	4707	22 (3.6%)	0.47
Cáncer de útero	516	17 (2.8%)	3.29
Maternal-perinatal	68828	*222 (36.0%)	0.32
Hernia abdominal	6913	11 (1.8%)	0.16
Asma	1008	1 (0.2%)	0.09
Enf. Respiratorias	11149	9 (1.5%)	0.08
Apendicitis	7578	3 (0.5%)	0.04
Cardiop.reumática	149	3 (0.5%)	2.01
Enf. infecciosas**	442	0 (0%)	0

\* 25 muertes maternas y 197 neonatales. \*\* Incluye 30 de fiebre tifoidea, 108 toserina, 6 tétanos, 44 sarampión y 254 osteomielitis. **HTA** y **ECV**, hipertensión arterial y enfermedad cerebrovascular.

De 106.540 altas con criterios de IAME, fallecieron 617 pacientes, por lo que la letalidad global por causas IAME fue de 0.58% (IC 95%: 0.53–0.62). Las causas más frecuentes de ME intrahospitalaria fueron enfermedad hipertensiva y cerebrovascular, con el 46% de los exitus evitables; materno-perinatal,

con el 36%; tuberculosis, 7%; coleditiasis, 3.6% y cáncer de útero, 2.8%. Las tasas de letalidad más altas correspondieron a enfermedad hipertensiva y cerebrovascular (7.72%), tuberculosis (3.47%) y cáncer de útero (3.3%).

Con el fin de analizar adecuadamente la relación entre la causa de IAME y la circunstancia del alta mediante la prueba  $\chi^2$ , se agruparon aquellas causas cuyo número de casos de ME era menor de 5 (apendicitis, enfermedad de Hodgkin, cardiopatía reumática, asma y enfermedades infecciosas) como «otras causas», habiendo diferencias estadísticamente significativas entre las proporciones de casos, es decir, que la causa de IAME se asoció con la circunstancia del alta de forma estadísticamente significativa ( $\chi^2 = 3680.6$ ; valor  $p < 0.001$ ).

Si analizamos la estancia media en función de los distintos IAME y la circunstancia del alta (tabla 3), se observa que los casos presentaron unas estancias medias mayores que los no casos, excepto para los casos de enfermedad hipertensiva y cerebrovascular, cuyas estancias medias fueron inferiores a las de sus respectivos no casos. Los IAME que presentaron diferencias estadísticamente significativas en las estancias medias fueron el cáncer de útero, la hernia abdominal, la enfermedad hipertensiva y cerebrovascular, y las causas materno-perinatales.

**TABLA 3. Comparación mediante la prueba t de las estancias medias entre los casos y no casos según las causas IAME. Hospitales de la Comunidad Valenciana, 1994-95. Media  $\pm$  desviación típica.**

Categoría de IAME	No casos	Casos	t	Valor p
Tuberculosis	13.95 $\pm$ 13.91	18.60 $\pm$ 19.67	-1.53	0.130
Cáncer de útero	9.50 $\pm$ 9.06	32.59 $\pm$ 41.57	-2.29	0.036
Enfermedad de Hodgkin	12.17 $\pm$ 11.21	21.00 $\pm$ 26.06	-0.59	0.617
Cardiopatía reumática	12.08 $\pm$ 12.01	21.00 $\pm$ 12.53	-1.22	0.342
Enf. Respiratorias	3.44 $\pm$ 3.62	10.56 $\pm$ 15.70	-1.36	0.211
Asma	5.12 $\pm$ 3.88	43.00	—	—
Apendicitis	5.22 $\pm$ 3.94	13.00 $\pm$ 9.54	-1.41	0.293
Hernia abdominal	4.57 $\pm$ 4.63	14.91 $\pm$ 10.90	-3.15	0.010
Colelitiasis y colecistitis	8.39 $\pm$ 8.45	11.27 $\pm$ 16.02	-0.84	0.409
HTA y ECV	11.42 $\pm$ 11.71	8.45 $\pm$ 13.85	3.49	0.001
Enf. Infecciosas	13.36 $\pm$ 14.52	—	—	—
Materno-perinatal	4.65 $\pm$ 4.04	8.78 $\pm$ 16.39	-3.75	<0.001

**HTA y ECV**, hipertensión arterial y enfermedad cerebrovascular.

En la tabla 4 se muestra la distribución de casos de ME y altas con criterios de IAME, así como sus estancias medias, según los distintos hospitales de la Comunidad Valenciana. Los tres hospitales con mayor número de casos de ME (H18, H1 y H14) sumaron el 44.4% del total de 617 muertes evitables. El hospital H18 presentó 109 casos (17.7% del total de casos de la Comunidad Valenciana) con una estancia media de 8.5 días; el H1 tuvo 84 casos (13.6%) con 11.6 días de estancia media; y el H14, 81 casos (13.1%) y 13.4 días de estancia media de los casos, siendo diferente (en cuanto a la estancia media) de los no casos de forma estadísticamente significativa. Los hospitales que presentaron menor ME fueron H11 y H3, con 12 casos (1.9%) cada uno, y H6 y H10, con 10 casos cada uno.

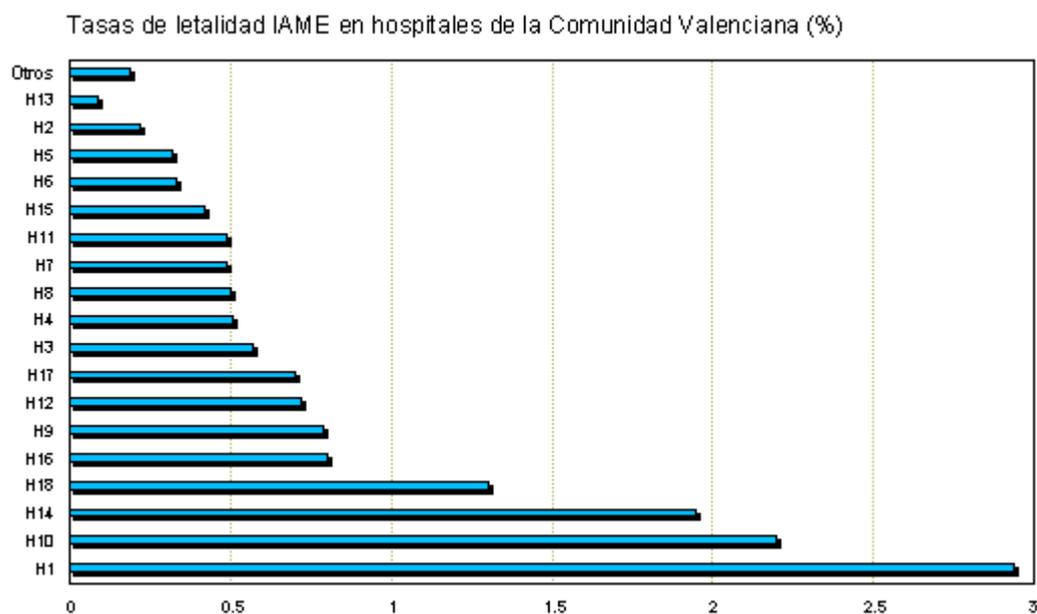
**TABLA 4. Número de altas con criterios de IAME, casos de ME (y porcentaje) y estancias medias en los hospitales de la Comunidad Valenciana, 1994-95.**

Hospital	Altas IAME (n = 106 540)	Casos (n = 617)	Estancia media $\pm$ DE	
			Casos	No casos
H18	8 336	109 (17.7%)	8.53 $\pm$ 14.5	6.7 $\pm$ 7.6
H1	3 515	84 (13.6%)	11.68 $\pm$ 19.1	9.28 $\pm$ 10.8
H14	4 238	81 (13.1%)	*13.45 $\pm$ 20.7	*4.0 $\pm$ 4.4
H16	5 778	48 (7.8%)	*12.18 $\pm$ 16.6	*5.56 $\pm$ 5.4
H15	9 163	39 (6.3%)	6.51 $\pm$ 11.0	4.77 $\pm$ 4.4
H17	4 100	28 (4.5%)	8.17 $\pm$ 19.6	4.33 $\pm$ 4.3
H7	5 519	27 (4.4%)	7.25 $\pm$ 9.4	5.21 $\pm$ 5.0
H12	3 583	26 (4.2%)	7.53 $\pm$ 9.4	5.0 $\pm$ 6.2
H8	4 642	23 (3.7%)	9.95 $\pm$ 13.9	4.38 $\pm$ 3.9
H4	4 323	22 (3.6%)	6.54 $\pm$ 8.9	4.2 $\pm$ 3.3
H2	7 327	17 (2.8%)	5.41 $\pm$ 5.7	11.0 $\pm$ 13.1
H13	20 010	16 (2.6%)	*32.0 $\pm$ 42.6	*5.3 $\pm$ 4.8
H9	1 992	16 (2.6%)	7.43 $\pm$ 7.3	4.3 $\pm$ 3.6
H5	3 961	14 (2.3%)	6.14 $\pm$ 13.9	4.27 $\pm$ 4.5
H11	2 820	12 (1.9%)	4.75 $\pm$ 3.7	3.86 $\pm$ 2.9
H3	2 109	12 (1.9%)	11.41 $\pm$ 14.4	5.32 $\pm$ 5.7
H6	2 821	10 (1.6%)	*21.22 $\pm$ 19.7	*4.72 $\pm$ 4.7
H10	479	10 (1.6%)	13.9 $\pm$ 18.9	4.68 $\pm$ 5.6
Otros	11 824	23 (3.7%)	6.43 $\pm$ 8.2	4.49 $\pm$ 4.4

DE, desviación estándar.

\* Valor p < 0.05 mediante la prueba t.

En el gráfico de barras de la figura se representan las tasas de letalidad global por causas evitables IAME de los hospitales de la Comunidad Valenciana durante el periodo del estudio. Dichas tasas oscilaron entre 0.08% para el hospital con menor letalidad y 2.45% para el de mayor letalidad. Todos los hospitales, excepto cuatro, presentaron niveles de letalidad por debajo del 1%.



La tabla 5 muestra el análisis bivalente de cada una de las variables predictoras derivadas del CMBD

frente a las circunstancias del alta (exitus / no exitus). Las altas del año 1995 presentaron riesgo ligeramente menor de ME que las de 1994, aunque no fue estadísticamente significativo. El sexo se asoció de forma significativa a la ME hospitalaria, de modo que la probabilidad de fallecer para las mujeres fue cerca de 5 veces inferior que para los hombres. El grupo de edad con menor riesgo de ME fue el de 18-34 años, seguido del grupo de 35-49 años, mientras que el de 50-65 años presentó un riesgo muy superior. Al considerar la provincia de residencia, se observó que no había diferencias significativas en la ME hospitalaria entre los residentes de Castellón, Alicante y Valencia; no obstante, Alicante mostró un riesgo ligeramente mayor.

**TABLA 5. Distribución de la ME en los hospitales de la Comunidad Valenciana según las variables derivadas del CMBD.**

<b>Variable</b>	<b>Casos</b>	<b>No casos</b>	<b>Riesgo relativo</b>	<b>IC al 95%</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>Valor p</b>
<u>Año de alta</u>						
1994	305	51 090	1.00			
1995	312	54 833	0.95	0.81–1.12	0.35	0.55
<u>Sexo</u>						
Hombre	350	21 072	1.00			
Mujer	266	84 830	0.19	0.16–0.22	519.6	< 0.001
<u>Grupo de edad</u>						
< 18 años	207	17 116	1.00			
18-34 años	47	64 522	0.06	0.04–0.08	556.2	< 0.001
35-49 años	110	14 928	0.61	0.49–0.77	17.83	< 0.001
50-64 años	253	9 357	2.20	1.84–2.64	76.11	< 0.001
<u>Residencia</u>						
Alicante	233	40 016	1.00			
Castellón	71	13 310	0.92	0.70–1.19	0.42	0.51
Valencia	263	49 104	0.92	0.77–1.10	0.86	0.35
<u>Ingreso</u>						
Urgente	574	90 533	1.00			
Programado	43	15 386	0.44	0.32–0.60	28.3	< 0.001
<u>Días de estancia</u>						
< 4	282	49 455	1.00			
4-7	122	38 920	0.55	0.45–0.68	31.2	< 0.001
≥ 8	210	17 544	2.09	1.75–2.49	68.5	< 0.001
<u>Diagnósticos</u>						
1 o 2	214	87 774	1.00			
3 o 4	217	15 634	5.63	4.66–6.79	411.8	< 0.001
5 o más	186	2 515	28.31	23.35–34.33	2633	< 0.001
<u>Procedimientos</u>						
Ninguno	372	2 221	1.00			
1	42	41 464	0.06	0.04–0.08	544.4	< 0.001
2 o más	203	42 240	0.29	0.24–0.34	229.6	< 0.001
<u>Charlson</u>						
0	514	103 639	1.00			
1	56	1 828	6.02	4.59–7.91	212.6	< 0.001
2 o más	42	461	16.92	12.51–22.89	584.7	< 0.001

La circunstancia del ingreso se asoció a la ME de manera estadísticamente significativa; así, los ingresos por causas IAME programados tuvieron menor probabilidad de fallecer que los urgentes. La duración de la estancia también se relacionó significativamente con el riesgo de ME intrahospitalaria, siendo los ingresos entre 4 y 5 días de estancia los que mostraron menor riesgo; en cambio, los de 8 días o más presentaron la mortalidad más elevada. Se advirtió que el riesgo de ME hospitalaria era más alto cuanto mayor número de diagnósticos, así como cuanto más alta la puntuación del índice de Charlson mayor era probabilidad de exitus; ambas asociaciones tuvieron significación estadística. Por el contrario, el riesgo de ME fue superior en los que no habían sido sometidos a ningún procedimiento.

Por último, se ajustó un modelo de regresión logística multivariante para valorar los factores asociados con la ME hospitalaria según el análisis bivariante, así como las interacciones de edad por número de diagnósticos, edad por días de estancia y circunstancias del ingreso por días de estancia (tabla 6).

**TABLA 6. Regresión logística multivariante valorando conjuntamente los factores asociados con la ME en los hospitales de la Comunidad Valenciana.**

<b>Variable</b>	<b>Coefficiente</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Odds ratio</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor p</b>
<u>Sexo</u>					
Hombre			1.00		
Mujer	-0.657	0.097	0.51	0.42–0.62	< 0.001
<u>Grupo de edad (años)</u>					
< 18			1.00		
18-34	-2.088	0.329	0.12	0.06–0.23	< 0.001
35-49	0.454	0.255	1.57	0.95–2.59	0.076
50-64	2.599	0.210	13.45	8.91–20.32	< 0.001
<u>Número de diagnósticos</u>					
1 ó 2			1.00		
3 o 4	2.653	0.214	14.20	9.32–21.62	< 0.001
5 o más	4.978	0.223	257.77	159.53–416.51	< 0.001
<u>Número de procedimientos</u>					
0			1.00		
1	-1.688	0.174	0.18	0.13–0.26	< 0.001
2 o más	-0.459	0.101	0.63	0.51–0.77	< 0.001
<u>Charlson</u>					
0			1.00		
1	-0.137	0.163	0.87	0.63–1.20	0.401
2 o más	0.417	0.250	1.52	1.04–2.21	0.029
<u>Ingreso</u>					
Urgente			1.00		
Programado	-2.631	0.331	0.07	0.03–0.13	< 0.001
<u>Días de estancia</u>					
< 4			1.00		
4-7	-1.843	0.241	0.15	0.09–0.25	< 0.001
≥ 8	-1.154	0.224	0.31	0.20–0.48	< 0.001
<u>Edad x No. de diagnósticos</u>					
18-34 años x 3-4	-1.397	0.439	0.24	0.10–0.58	0.001
18-34 años x ≥ 5	-2.385	0.464	0.09	0.03–0.22	< 0.001
35-49 años x 3-4	-1.103	0.309	0.33	0.18–0.60	< 0.001
35-49 años x ≥ 5	-3.266	0.378	0.03	0.01–0.08	< 0.001
50-65 años x 3-4	-1.976	0.264	0.13	0.08–0.23	< 0.001
50-65 años x ≥ 5	-4.243	0.313	0.01	0.007–0.02	< 0.001
<u>Edad x estancias (días)</u>					
18-34 años x 4-7	0.980	0.504	2.66	0.99–7.16	0.051
18-34 años x ≥ 8	1.723	0.437	5.60	2.37–13.20	< 0.001
35-49 años x 4-7	1.241	0.347	3.46	1.75–6.83	< 0.001
35-49 años x ≥ 8	0.669	0.330	1.95	1.02–3.73	0.042
50-65 años x 4-7	0.484	0.299	1.62	0.90–2.92	0.106
50-65 años x ≥ 8	-0.540	0.271	0.58	0.34–0.99	0.046
<u>Ingreso x estancias (días)</u>					
Programado x 4-7	1.387	0.498	3.99	1.50–10.61	0.005
Programado x ≥ 8	2.801	0.398	15.55	7.11–34.00	< 0.001

Las variables que se asociaron de forma significativa con el exitus fueron: sexo, edad, número de

diagnósticos, número de procedimientos, índice de Charlson, circunstancias del ingreso, los días de estancia y grupo de IAME. En cuanto a la influencia del género, los hombres presentaron mayor riesgo que las mujeres, de modo que la probabilidad de fallecer en el hospital por una causa IAME en los hombres fue casi el doble que en las mujeres. El riesgo de ME fue superior en aquellos pacientes con un índice de Charlson de 2 o más puntos.

En el modelo de regresión se incluyeron las interacciones de edad por número de diagnósticos, edad por días de estancia y circunstancias del ingreso por estancias, dado que fueron estadísticamente significativas. Por tanto, las asociaciones de la edad, días de estancia, número de diagnósticos y circunstancias del ingreso con la ME han de interpretarse teniendo en cuenta el efecto de la interacción significativa correspondiente. Por ejemplo, usando como referencia a los menores de 18 años con 1 o 2 diagnósticos al alta (OR = 1.0), los pacientes de 18 a 34 años con 3 o 4 diagnósticos tuvieron un OR de 0.40, resultante de multiplicar el OR de tener 18-34 años (0.12) por el de presentar 3 o 4 diagnósticos (14.2) y por el de la interacción entre ambos (0.24).

## **DISCUSION**

Los resultados de nuestro estudio son similares a los obtenidos en los hospitales andaluces a partir de los datos de la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria,<sup>15</sup> según los cuales la letalidad media por causas evitables fue del 0.5%, atribuyéndose la mayor parte de las muertes hospitalarias evitables (clasificación de Holland) a la hipertensión y enfermedad vascular cerebral, y a la tuberculosis.

En los hospitales australianos, se estima que ocurren cada año hasta 14.000 defunciones prevenibles<sup>16</sup>, observándose, mediante la revisión de registros hospitalarios, que el 0.5% de las admisiones corresponden a muertes evitables. No obstante, los datos no son comparables con los del presente estudio debido a que los autores han utilizado una metodología distinta.

Los resultados descriptos a nivel poblacional en la Comunidad Valenciana<sup>10</sup> son análogos a los obtenidos en el presente trabajo de investigación a nivel hospitalario, sobre todo en relación con la hipertensión arterial y enfermedad cerebrovascular y la tuberculosis como principales causas de ME.

Según el análisis multivariante, los hombres presentaron mayor riesgo de ME que las mujeres, al igual que en la Comunidad Valenciana.<sup>10</sup> El grupo de 18 a 34 años de edad fue el que menos ME hospitalaria mostró, mientras que los grupos de edad con riesgo más alto fueron los mayores de 50 y los menores de 18 años. Esto puede obedecer a que ambos grupos son los de edades extremas entre las estudiadas y, por consiguiente, las más débiles biológicamente. Además, como tuvieron un comportamiento no uniforme, se utilizó regresión múltiple en dichos tramos de edad.

El número de diagnósticos por paciente se mostró como buen indicador general para predecir la ME, de modo que la presencia de mayor número de diagnósticos se asoció con riesgo más elevado. Este resultado es similar a los de otros autores<sup>17</sup> respecto del valor predictivo del número de diagnósticos para la mortalidad. Respecto de la duración de la estancia, hay que destacar que entre los pacientes que ingresaron de forma urgente mostraron mayor riesgo los que tuvieron una estancia corta, durante menos de 4 días. Este dato sugiere mayor gravedad al ingreso de los casos urgentes. El índice de Charlson perdió gran parte de la significación estadística en el análisis multivariante, apoyando los resultados de diversos estudios,<sup>18,19</sup> en el sentido de que la comorbilidad determinada a partir de datos administrativos tiene un valor predictivo limitado para la mortalidad.

Probablemente, las principales limitaciones del estudio provienen del hecho de que la fuente de los datos es el CMBD. Los problemas potenciales de calidad en la cumplimentación del CMBD pueden sesgar nuestros resultados, fundamentalmente los relacionados con la selección del diagnóstico principal y con la exhaustividad en el registro de los diagnósticos, así como con la variabilidad de las pautas de codificación entre hospitales, que pueden haber dado lugar a sesgos de mala clasificación, especialmente problemáticos en la construcción del índice de Charlson.

En este sentido, es necesario destacar que todos los diagnósticos en los que se ha basado nuestro estudio fueron codificados con la clasificación internacional de enfermedades, 9ª revisión, modificación clínica (CIE-9-MC), por lo que no existen fuentes de variación artificiales o sesgos derivados de un cambio de clasificación, tan frecuentes en los estudios de mortalidad.

Según un estudio en el que se analizaba de forma automatizada la calidad de la información administrativa y clínica del CMBD correspondiente al año 1994 de 20 hospitales del Servei Valencià de Salut,<sup>20</sup> se observó que contiene escasos errores en las variables administrativas, con excepción de la residencia, pero presenta importantes problemas de volumen y especificidad de la información clínica, así como alta variabilidad en su cumplimentación y calidad en diferentes hospitales. Por tanto, el CMBD parece tener problemas de calidad en las variables críticas para los sistemas de ajuste de riesgos que permitan comparar la eficiencia y la calidad de los hospitales y servicios hospitalarios.

Las tasas de letalidad global por causas evitables IAME en los distintos hospitales de la Comunidad Valenciana durante el período del estudio mostraron notables diferencias. Además, se supone que estos índices de letalidad aumentarían si el denominador utilizado, altas, fuera sustituido por el de pacientes, una vez eliminadas las readmisiones por el mismo proceso. Esto último no fue posible llevarlo a cabo debido a que nuestros datos derivados del CMBD de los hospitales de la Comunidad Valenciana carecían del número de historia clínica, con el fin de preservar la confidencialidad de la información en cuanto a la identificación de los pacientes. Otro factor que puede afectar la letalidad proviene de la tendencia, en muchas poblaciones, de ir a fallecer al domicilio; es conveniente realizar estudios poblacionales con información referida a ingresos hospitalarios, para evitar este posible sesgo.

En cuanto a la comparación de las tasas de mortalidad hospitalarias, es preciso tener en cuenta que la variabilidad de la mortalidad observada entre los distintos hospitales puede ser muy grande,<sup>21</sup> que el control de los sesgos derivados de las distintas características del hospital y de los pacientes en él atendidos es muy complejo<sup>22</sup> y que diversos estudios<sup>18,23-26</sup> demuestran la necesidad de ajustar por la gravedad al ingreso de los pacientes. También hay que considerar que las tasas de morbilidad poblacionales pueden ser más altas en ciertas áreas y entonces será mayor la probabilidad de ingreso por estas causas.

Por consiguiente, las tasas de mortalidad hospitalaria no ajustadas pueden reflejar principalmente diferencias en la casuística de los pacientes ingresados y no tanto diferencias en la calidad asistencial. Según un estudio de Dubois y colaboradores,<sup>24</sup> los hospitales con mayores niveles de mortalidad atendían a pacientes más gravemente enfermos, aunque estos hospitales también podrían prestar una peor asistencia. La proximidad del hospital y, sobre todo, la forma de acceso a los servicios, sea a través de urgencias o de la asistencia primaria, tienen trascendencia sobre las probabilidades de fallecer, así como las características del hospital: su volumen asistencial,<sup>27</sup> su política de altas respecto a los pacientes terminales, el grado de complejidad de los servicios que proporciona o el tipo y número de personal asistencial.

En el mismo sentido que ha señalado algún autor,<sup>23</sup> dado que no es factible monitorizar de cerca a todos los hospitales en todo momento, se puede proponer un método de cribaje para hospitales basado en una tasa de ME hospitalaria ajustada por diversos factores como la edad, procedencia del paciente e índice de *case-mix*, para identificar los hospitales que deben ser monitorizados de forma exhaustiva, seleccionando aquellos con mayores tasas que las predichas.

La vigilancia de la ME puede constituir un control de calidad sobre el rendimiento del proceso asistencial<sup>7</sup> y los índices de ME hospitalaria pueden servir no sólo para evaluar la calidad de la atención sanitaria proporcionada dentro sino también fuera del hospital.<sup>21</sup> Una línea de investigación interesante consistiría en monitorizar los indicadores de ME en los hospitales para seguir estudiando las tendencias y las variaciones interhospitalarias y geográficas, ajustando por gravedad al ingreso. Esto permitiría identificar zonas y hospitales con problemas en la distribución o calidad de la atención sanitaria, así como comprobar si efectivamente las diferencias en ME se corresponden con diferencias en la efectividad y calidad de la atención sanitaria prestada en los distintos hospitales o si estas diferencias se deben más bien a variaciones en la incidencia y/o prevalencia de las causas de ME, o a deficiencias a nivel de salud pública y atención primaria.

Asimismo, resulta necesario determinar la cantidad de lesiones yatrogénicas en el hospital, ya que es raramente conocida para la administración o para los profesionales sanitarios en la mayoría de hospitales. Sin un sistema de recolección de datos organizado y correctamente funcionando, la necesidad de medidas preventivas no será aparente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. EC Working Group on Health Services and 'Avoidable Deaths'. European Community Atlas of 'Avoidable Death'. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1991.
2. EC Working Group on Health Services and 'Avoidable Deaths'. European Community Atlas of 'Avoidable Death'. Oxford: Oxford University Press, 1988.
3. Albert X, Bayo A, Alfonso JL, Cortina P, Corella D. The effectiveness of health systems in influencing avoidable mortality: a study in Valencia, Spain, 1975-90. J Epidemiol Community Health 1996; 50:320-5.
4. Charlton JRH, Velez R. Some international comparisons of mortality amenable to medical intervention. Br Med J 1986; 292:295-300.
5. Poikolainen K, Eskola J. The effect of health services on mortality: decline in death rates from amenable and non-amenable causes in Finland, 1969-81. Lancet 1986; i:199-202.
6. Mackenbach JP, Bouvier Colle MH, Jouglà E. "Avoidable" mortality and health services: a review of aggregate data studies. J Epidemiol Community Health 1990; 44:106-111.
7. Ortún V., Gispert R. Exploración de la mortalidad prematura como guía de política sanitaria e indicador de calidad asistencial. Med Clin (Barc) 1988; 90:399-403.
8. Bernat L, Rathwell T. The effect of health services on mortality: amenable and non-amenable causes in Spain. Int J Epidemiol 1989; 18:652-7.

9. Prado MJ. Estudio de la mortalidad evitable por Comunidades Autónomas y España. Período 1983-1989. Tesis doctoral. 1995; Universitat de València.
10. Albert X, Bayo A, Alfonso JL, Cortina P, Chana P, Saiz C. Distribución geográfica de la mortalidad evitable en la Comunidad Valenciana (1975-1990). *Med Clin (Barc)* 1996; 106:571-7.
11. Pledger HG, Fahy LT, van Mourik GA, Bush GH. Deaths in children with a diagnosis of acute appendicitis in England and Wales 1980-4. *Br Med J* 1987; 295:1233-1235.
12. Levenson SH. Surgical deaths. *Br Med J* 1988; 296:3-4.
13. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40:373-383.
14. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol* 1992; 45:613-619.
15. Benavides FG, Alen M, Lain JM. Mortalidad evitable ocurrida en hospitales andaluces, 1982-1985. *Med Clin (Barc)* 1991; 96:324-327.
16. Cordner SM. Australia's preventable hospital deaths. *Lancet* 1995; 345:1562
17. Melfi C, Holleman E, Arthur D, Katz B. Selecting a patient characteristics index for the prediction of medical outcomes using administrative claims data. *J Clin Epidemiol* 1995; 48:917-926.
18. Burns R, Nichols LO, Graney MJ, Applegate WB. Mortality in a public and a private hospital compared: the severity of antecedent disorders in Medicare patients. *Am J Public Health* 1993; 83:966-971.
19. Jencks SF, Williams DK, Kay TL. Assessing hospital associated deaths from discharge data. *JAMA* 1988; 260:2240-2246.
20. Libro J, Ordiñana R, Peiró S. Análisis automatizado de la calidad del conjunto mínimo de datos básicos. Implicaciones para los sistemas de ajuste de riesgos. *Gac Sanit* 1998; 12:9-21.
21. Segura A. El análisis de la mortalidad hospitalaria como una medida de efectividad. *Med Clin (Barc)* 1988; 91:139-41.
22. Hebel JR, Kessler II, Mabuchi K, McCarter RJ. Assessment of hospital performance by use of death rates: a recent case history. *JAMA* 1982; 248:3131- 3135.
23. Dubois RW, Brook RH, Rogers WH. Adjusted hospital death rates: A potential screen for quality of medical care. *Am J Public Health* 1987; 77:1162-1167.
24. Dubois RW, Rogers WH, Moxley JH, Draper D, Brook RH. Hospital inpatient mortality. Is it a predictor of quality? *N Engl J Med* 1987; 317:1674-1680.
25. Green J, Wintfeld N, Sharkey P. The importance of severity of illness in assessing hospital mortality. *JAMA* 1990; 263:241-246.
26. Iezzoni LI, Ash AS, Coffman GA, Moskowitz MA. Predicting in-hospital mortality. A comparison of severity measurement approaches. *Med Care* 1992; 30:347-359.
27. Flood AB, Scott WR, Ewy W. Does practice make perfect? Part I: the relation between hospital volume and outcomes for selected diagnostic categories. *Med Care* 1984; 22:98-114.

## DESARROLLO DE METODOS DIAGNOSTICOS Y DE DETECCION SELECTIVA PARA LA DIABETES TIPO 2



Columnista Experto de SIIC  
**Dr. Gary T.C. Ko**

Director del Centro Endocrinológico y de Diabetes, Departamento de Medicina, AH Nethersole Hospital, Tai Po, Hong Kong, China

Otro trabajo publicado: Ko GT, Cockram CS, Critchley JA, Chan JC: «Glycaemic control and obesity are the major determinants of diabetic dyslipidaemia in Hong Kong Chinese», *Diabetes & Metabolism* 27(6):637-44, Dic 2001

Hong Kong, China (**especial para SIIC**)

La medición pareada de las concentraciones de glucosa plasmática en ayunas y hemoglobina glucosilada es un método sencillo para identificar a las personas con alto riesgo de desarrollo de diabetes.

### RESUMEN

La posibilidad de desarrollo de complicaciones de la diabetes en individuos con hiperglucemia es continua. Es importante identificar tempranamente a las personas con riesgo de hiperglucemia y reducir al mínimo la posibilidad de producir una falsa alarma. La prueba de tolerancia oral a la glucosa o el nivel de glucemia a las 2 horas es el método diagnóstico de elección; no obstante, la incomodidad que representa para los pacientes, la dificultad en su realización y la escasa reproducibilidad de los resultados limitan su empleo. Se ha mostrado que la combinación del nivel plasmático de glucosa en ayunas y la determinación de hemoglobina glucosilada como prueba de detección selectiva o diagnóstica para la diabetes tiene más valor predictivo que cualquiera de esos parámetros determinado aisladamente. En nuestra experiencia los valores pareados de glucemia en ayunas y de hemoglobina glucosilada han resultado muy útiles para identificar personas con riesgo de diabetes. En los que se detectan valores pareados mayores que un límite determinado está indicada la prueba de tolerancia oral a la glucosa. Más del 60% de los habitantes de origen chino de Hong Kong pueden ser diabéticos de acuerdo con la determinación de glucemia a las 2 horas. Aun cuando el nivel plasmático de glucosa no sea diagnóstico en esa ocasión, esas personas deben ser controladas atentamente porque su riesgo de desarrollar diabetes franca es muy elevado. Creemos que la determinación pareada de los niveles de glucemia en ayunas y la concentración de hemoglobina glucosilada es un método práctico y económicamente efectivo, que mejora la especificidad y sensibilidad de la pesquisa de individuos diabéticos.

**Palabras clave:** glucemia en ayunas, hemoglobina glucosilada, pesquisa, diagnóstico.

### ABSTRACT

The risk of developing diabetic complications in subjects with hyperglycemia is a continuum. It is important to detect early those subjects at risk of hyperglycemia while minimizing the possibility of giving a false alarm. Oral glucose tolerance test or 2-hour plasma glucose level is the gold standard, however, its use is limited by its inconvenience to patients, laborious, and poor reproducibility. Combining fasting plasma glucose and glycated hemoglobin as screening or diagnostic test for diabetes has been shown to be more predictive than either parameter alone. We found that the paired values of a fasting plasma glucose and glycated hemoglobin very useful to identify potential diabetic subjects. Those with the paired values higher than certain cutoff should proceed to an oral glucose tolerance test. In Hong Kong Chinese, more than 60% of them may be diabetic based on the 2-hour plasma glucose. Even if their 2-hour plasma glucose is not diagnostic at that time, they should be closely followed up since their risk of progressing to diabetes is very high. We believe using a paired value of fasting plasma glucose and glycated hemoglobin is practical, cost-effective and optimizing both sensitivity and specificity in screening diabetic subjects.

**Keywords:** fasting plasma glucose, glycated hemoglobin, screening, diagnosis.

### INTRODUCCION

En la práctica clínica, el diagnóstico de diabetes se basa, esencialmente, en criterios clínicos y en la determinación de los niveles plasmáticos de glucosa, con síntomas de hiperglucemia o sin ellos. Es

importante recordar que el riesgo de complicaciones es continuo. Es difícil definir un nivel único tal que para las concentraciones de glucosa plasmática (GP) superiores a él la glucemia se considere peligrosa y para los valores inferiores sea «normal». Sin embargo, por razones prácticas, debemos contar con una herramienta diagnóstica con un valor de corte para la diabetes que permita identificar tempranamente a las personas con mayor riesgo de sufrir complicaciones hiperglucémicas y reducir al mínimo la posibilidad de dar una falsa alarma.

### GLUCOSA PLASMÁTICA A LAS 2 HORAS

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1985, recomendó utilizar el nivel de GP registrado a las 2 horas de una dosis de carga (o la determinación de la GP en un momento aleatorio)  $\geq 11.1$  mmol/l (200 mg/dl) como criterio diagnóstico para la diabetes.<sup>1</sup> En personas asintomáticas, la prueba debe repetirse para confirmar el diagnóstico. El valor de corte de la GP de 11.1 mmol/l a las 2 horas es el criterio más empleado debido a su importancia fisiopatológica. En estudios prospectivos se observó que el desarrollo de retinopatía diabética se limitaba a los pacientes con GP  $\geq 11.1$  mmol/l a las 2 horas.<sup>2,3</sup> Algunas evidencias también sugirieron que la GP de 11.1 mmol/l a las 2 horas es el nivel a partir del cual comienza a disminuir la secreción de insulina por las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos.<sup>4,5</sup>

### GLUCOSA PLASMÁTICA EN AYUNAS

Otra recomendación de la OMS, también en 1985, fue el uso de un nivel de GP en ayunas  $\geq 7.8$  mmol/l (140 mg/dl) como opción para la definición de diabetes.<sup>1</sup> La definición de este valor de corte de la GP es en cierto modo más arbitraria. Se basó en que más de 90% de las personas con niveles de GP en ayunas  $\geq 7.8$  mmol/l serían clasificadas como diabéticas de acuerdo a su nivel de GP a las 2 horas si se les realizara una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG).<sup>6</sup> No obstante, estos hallazgos no necesariamente indican que las personas con niveles de GP en ayunas  $< 7.8$  mmol/l tengan una GP a las 2 horas  $< 11.1$  mmol/l. En realidad, son numerosas las evidencias que confirman la escasa sensibilidad del empleo de una GP de 7.8 mmol/l para el diagnóstico de diabetes, este último basado en una GP a las 2 horas de 11.1 mmol/l.<sup>7,8</sup> Para lograr un equilibrio óptimo entre sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de esta enfermedad en diferentes grupos étnicos se sugirió utilizar concentraciones más bajas de GP, entre 5.3 y 7.1 mmol/l.<sup>9-13</sup> En 1997, la *American Diabetes Association* (ADA) modificó sus criterios diagnósticos al reducir el valor de corte de la GP en ayunas desde 7.8 a 7.0 mmol/l (126 mg/dl), pero mantuvo el valor de GP a las 2 horas (o al azar) en 11.1 mmol/l.<sup>14</sup> El diagnóstico se debe confirmar con pruebas repetidas en días diferentes. La OMS propuso, al año siguiente, una modificación similar para los valores de corte diagnósticos.<sup>15</sup> No obstante, incluso con este nivel revisado, un único valor de GP en ayunas de 7.0 mmol/l tiene escasa sensibilidad diagnóstica, apenas entre el 40% y el 50%.<sup>16,17</sup> Por otro lado, en coincidencia con la hipótesis de que la GP exhibe relación continua con el aumento de la morbilidad y la mortalidad, tanto la ADA como la OMS propusieron diferenciar un grupo intermedio sobre la base de la concentración de GP en ayunas.<sup>14,15</sup> Las personas cuya GP en ayunas estaba comprendida entre 6.1 y 7.0 mmol/l (110 a 126 mg/dl) tendrían alteración de la glucosa en ayunas (AGA, según la ADA) o alteración de la glucemia en ayunas (según la OMS), en tanto que una GP en ayunas  $< 6.1$  mmol/l indica glucosa en ayunas normal (GAN).

### PRUEBAS DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA

La prueba de tolerancia oral a la glucosa por lo general se realiza en las personas con valores de GP en la zona limítrofe (tanto en ayunas como al azar). También se propuso como prueba de detección selectiva en las personas de alto riesgo, tales como las que presentan alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG), antecedentes familiares de diabetes, obesidad e hipertensión.<sup>18</sup> No obstante, la PTOG fue criticada por su inconveniencia para los pacientes, alto costo y escasa reproducibilidad.<sup>19</sup> En la población china de Hong Kong, la reproducibilidad de la PTOG fue de apenas 66%.<sup>20</sup> Este resultado no mejoró ni siquiera entre las personas con factores de alto riesgo para la intolerancia a la glucosa, como los que presentan valores elevados de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) u obesidad. La ADA desalentó el uso de la PTOG en la revisión de sus criterios diagnósticos.<sup>14</sup> No obstante, la OMS reserva el empleo de la GP en ayunas o a las 2 horas y sugiere que, en condiciones ideales, deberían utilizarse ambos valores.<sup>15</sup> Un nuevo análisis de datos epidemiológicos europeos (que incluyó a 26 190 individuos) demostró que la diferencia en la prevalencia de diabetes cuando se utilizaron los criterios de la ADA (GP en ayunas  $\geq 7$  mmol/l) y de la OMS (GP a las 2 horas  $\geq 11.1$  mmol/l) variaba entre -4.0% y +13.2%; la diferencia global fue de +0.5%.<sup>21</sup> Entre los diabéticos ( $n = 1\ 517$ ), sólo 28% se clasificaron como tales de acuerdo con ambos criterios. Es interesante señalar que, con el empleo de los criterios de la OMS, resultó más probable diagnosticar diabetes en personas delgadas, en tanto que los criterios de la ADA con mayor frecuencia identificaron a los diabéticos obesos de mediana edad.<sup>21</sup> A pesar de su escasa sensibilidad para el diagnóstico de diabetes, la GP en ayunas fue una prueba más reproducible en la población china de Hong Kong. Sobre la base de las mediciones de la GP en dos ocasiones en un lapso

de 6 semanas, el diagnóstico (diabetes, AGA, GAN) fue muy constante, con una reproducibilidad global de 90.8%.<sup>22</sup> Además, en Hong Kong, los pacientes clasificados como diabéticos de acuerdo con los nuevos criterios tuvieron niveles más elevados de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) y de fructosamina que los diabéticos definidos según los criterios más antiguos.<sup>22</sup>

## **METODOS ACCESORIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE DIABETES**

¿Por qué se requieren métodos accesorios para el diagnóstico de diabetes? Las principales razones son las siguientes:

- La GP en ayunas sola (incluso con el valor de corte más bajo de 7.0 mmol/l) no es sensible.
- La PTOG o la GP a las 2 horas, a pesar de ser la «determinación de elección», es complicada, costosa, inconveniente, escasamente reproducible y no se utiliza frecuentemente en la práctica clínica.
- Muchos pacientes diabéticos son asintomáticos.
- Muchos pacientes diabéticos en su estadio «prediabético» tienen características especiales o factores de riesgo que ayudan a predecir o identificar su enfermedad.

Debido al gran impacto negativo que representa para la salud el diagnóstico tardío y el importante beneficio que implica el tratamiento temprano de los pacientes diabéticos en aspectos como morbilidad, mortalidad y costos de la enfermedad, es indispensable un método de pesquisa simple, rápido y confiable que permita identificar las personas de alto riesgo para la realización de estudios confirmatorios.

## **HEMOGLOBINA GLUCOSILADA**

La hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) refleja el control integrado de la glucemia de una persona en los últimos dos o tres meses. Wiener y Roberts informaron un número considerable de discrepancias individuales (falsos positivos y negativos) al utilizar la GP ( $\geq 7$  mmol/l) sola para el diagnóstico de diabetes y sugirieron que la HbA<sub>1c</sub> positiva ( $> 6.2\%$ ) tendría mayor precisión diagnóstica.<sup>23</sup> La HbA<sub>1c</sub> también se correlaciona significativamente con los niveles prandiales de glucosa en personas con ATG o diabetes tipo 2.<sup>24,25</sup> En pacientes con ATG, la HbA<sub>1c</sub> resultó un predictor útil de la progresión de la diabetes.<sup>26</sup> Durante mucho tiempo se sugirió extender el uso de la HbA<sub>1c</sub>, no sólo para el control de la enfermedad sino también para la pesquisa y el diagnóstico de diabetes. McCance y col. demostraron que la GP en ayunas y la HbA<sub>1c</sub> podrían ser alternativas aceptables de los valores de GP a las 2 horas para predecir la retinopatía diabética.<sup>27</sup> La HbA<sub>1c</sub> tiene elevada especificidad para el diagnóstico de diabetes. Se ha informado que diferentes valores de corte (5.8% a 6.3%, media o media + 1 a 3 DE, etc.) producen especificidades del 90% al 100%.<sup>23,28-32</sup> Por otro lado, la HbA<sub>1c</sub> como prueba diagnóstica para la diabetes fue muy criticada por su escasa sensibilidad, ausencia de estandarización del rango de referencia, gran variabilidad en los resultados obtenidos en diferentes estudios y control de calidad insatisfactorio.<sup>33-35</sup> Algunos estudios epidemiológicos sugirieron que la HbA<sub>1c</sub> sería aún menos sensible que la GP en ayunas para establecer el diagnóstico de diabetes.<sup>23,32,36</sup> También se confirmó que una proporción significativa de las variaciones en la HbA<sub>1c</sub> no se explicaba por las variaciones en la glucosa plasmática.<sup>37,38</sup> Con los avances de los estudios de laboratorio en la mayor parte del mundo, la estandarización de la HbA<sub>1c</sub> es ahora un problema menor. Es fácil controlar el resultado cuando se obtiene una medición aislada al azar. Sería ideal complementar la elevada especificidad de la HbA<sub>1c</sub> con la GP en ayunas para facilitar el proceso diagnóstico. El nivel de corte de la GP en ayunas puede ajustarse en estas circunstancias para aumentar al máximo la sensibilidad. Por lo tanto, parece razonable considerar la combinación de la medición de GP en ayunas y de HbA<sub>1c</sub> para que sea la herramienta de pesquisa o de diagnóstico de diabetes, con mayor valor predictivo que cualquiera de los parámetros considerados aisladamente.

## **GLUCOSA PLASMÁTICA EN AYUNAS MÁS HEMOGLOBINA GLUCOSILADA**

En la población de Hong Kong de origen chino, observamos que los valores pareados de GP en ayunas y HbA<sub>1c</sub> resultaron muy útiles para identificar a los diabéticos potenciales en grupos de alto riesgo.<sup>39,40</sup>

Los que presentaron GP en ayunas  $\geq 5.6$  mmol/l y  $HbA_{1c} \geq 5.5\%$  tuvieron un riesgo mayor de ser diabéticos que los que tuvieron GP en ayunas  $< 5.6$  mmol/l y  $HbA_{1c} < 5.5\%$ ; la razón de verosimilitud (RV) de padecer diabetes para los primeros fue de 5.36 y para los segundos, apenas 0.10.<sup>39</sup> Cuando los valores pareados se aumentaron a 6.1 mmol/l y 6.1%, la RV de padecer diabetes aumentó aún más, a 17.2.<sup>40</sup> Si utilizáramos la GP en ayunas y la  $HbA_{1c}$  como pruebas iniciales de pesquisa y sólo realizáramos la PTOG a las personas con elevada RV de padecer diabetes para confirmar el estado de la glucemia, se evitaría alrededor del 80% de las PTOG.

En una base de datos poblacional que incluyó a 1 486 personas de Hong Kong, los valores pareados de la GP en ayunas  $\geq 6.1$  y  $HbA_{1c} \geq 6.1\%$  fueron 75 veces más frecuentes en pacientes con diagnóstico reciente de diabetes que en las personas no diabéticas. En quienes tenían valores pareados de GP en ayunas  $< 6.1$  mmol/l y  $HbA_{1c} < 6.1\%$ , la RV de padecer diabetes o tolerancia anormal a la glucosa fue de 0.4 y 0.7, respectivamente.<sup>41</sup> Por lo tanto, la confiabilidad del uso de los valores pareados de GP en ayunas y  $HbA_{1c}$  sería tan buena en muestras de población como en individuos de alto riesgo.

De manera similar, en Japón, sobre la base de una muestra al azar de 10 865 participantes mayores de 20 años, con determinaciones de  $HbA_{1c}$  disponibles en 54% de ellos, se utilizaron como pruebas de referencia la GP en ayunas y la GP a las 2 horas de una dosis de carga de glucosa; se consideró que con  $HbA_{1c} \geq 6.1\%$ , el 13.6% de los hombres de alrededor de 50 años y el 17.3% de las mujeres de alrededor de 60 años tuvieron elevadas probabilidades de padecer diabetes.<sup>42</sup> Perry y col. analizaron datos de 244 personas incluidas en el Programa de Intervención Temprana en Diabetes y observaron que la detección adicional de un nivel elevado de  $HbA_{1c}$  ( $> 6.1\%$  o media + 2 DE) en quienes la GP en ayunas es superior a 5.5 mmol/l producía mejora sustancial de la sensibilidad diagnóstica con respecto al umbral de GP en ayunas de 7.0 mmol/l (61% vs. 45%,  $p = 0.002$ ).<sup>16</sup> Krebs y col. controlaron individuos con hiperglucemia (GP al azar  $\geq 7.8$  mmol/l) durante la admisión al hospital y reexaminaron sus valores de GP en ayunas y  $HbA_{1c}$  un año después del alta.<sup>43</sup> Los que presentaban una GP en ayunas  $\geq 7.0$  mmol/l se definieron como diabéticos. En aquellos con GP en ayunas comprendida entre 5.5 y 7.0 mmol/l,  $HbA_{1c} \geq 6.0\%$ , o ambos valores, se solicitó una PTOG. Los autores observaron que la determinación inicial con GP en ayunas y  $HbA_{1c}$  evitaba la PTOG en 76% de los casos. El uso de  $HbA_{1c}$  detectó diabetes y ATG, que de lo contrario habrían pasado inadvertidas.<sup>43</sup> El valor pareado de GP en ayunas y  $HbA_{1c}$ , en las investigaciones transversales, identifica las personas de alto riesgo de diabetes que requieren estudio adicional de confirmación. La GP a las 2 horas realizada en este grupo de pacientes revelará que la mayoría en realidad padece diabetes (GP a las 2 horas  $\geq 11.1$  mmol/l).

La significación varía según los valores de corte que se utilicen para las determinaciones pareadas y la naturaleza de los sujetos estudiados (en la población de origen chino de Hong Kong, se detectó diabetes en más del 60% con el uso de valores de corte para la GP en ayunas de 5.6 mmol/l y para la  $HbA_{1c}$  de 5.5%; en más de 80% de los individuos de alto riesgo al considerar GP en ayunas de 6.1 mmol/l y  $HbA_{1c}$  de 6.1%; o en más del 70% para la GP en ayunas de 6.1 mmol/l y  $HbA_{1c}$  de 6.1% en personas de la población general).<sup>39-41</sup> También controlamos prospectivamente a 208 sujetos de alto riesgo no diabéticos.

Después de una media de seguimiento de  $1.60 \pm 1.16$  años (rango, 1-7 años; mediana, 1 año), 44 (21.2%) desarrollaron diabetes franca y 164 (78.8%) se mantuvieron como no diabéticos [80 (43.4%) tenían PTOG normal y 74 (35.6%) presentaron ATG].<sup>44</sup> Los 208 sujetos se clasificaron en cuatro grupos sobre la base de su nivel inicial de GP en ayunas ( $\geq 6.1$  mmol/l o  $< 6.1$  mmol/l) y de  $HbA_{1c}$  ( $\geq 6.1\%$  o  $< 6.1\%$ ). Los pacientes que eran diabéticos al finalizar el estudio habían presentado con mayor frecuencia niveles iniciales de GP en ayunas  $\geq 6.1$  mmol/l y de  $HbA_{1c} \geq 6.1\%$  (la RV alcanzó a 9.3); en cambio, la RV fue baja, de 0.6-1.1, en aquellos con GP en ayunas  $< 6.1$  mmol/l o  $HbA_{1c} < 6.1\%$ , o ambos, en la determinación inicial. La tasa cruda de progresión a diabetes fue más de 5 veces mayor (44.1% vs. 8.1%) en los sujetos con determinaciones iniciales de GP en ayunas  $\geq 6.1$  mmol/l y determinaciones iniciales de  $HbA_{1c} \geq 6.1\%$  en comparación con los que presentaban los respectivos valores iniciales  $< 6.1$  mmol/l y  $< 6.1\%$ .<sup>44</sup> Estos hallazgos complementan nuestros informes anteriores y otorgan gran importancia a la detección selectiva de los sujetos con un valor pareado de GP en ayunas y  $HbA_{1c}$ ; de tal modo, si estas determinaciones producen resultados superiores a los valores de corte, está indicada la PTOG porque su nivel de GP a las 2 horas puede ser elevado. Aun cuando esta última determinación no sea diagnóstica en esa oportunidad, estos pacientes deben ser controlados estrictamente porque su riesgo de desarrollar diabetes en el futuro cercano es muy elevado.

## COMO ASEGURAR LA DETECCION DE CASOS CON GLUCEMIAS ANORMALES

Entre las personas con niveles «normales» de GP en ayunas ( $< 7.0$  mmol/l), algunas presentan ATG o

diabetes, que sólo serán diagnosticadas con las determinaciones de GP a las 2 horas de la administración de una carga oral de glucosa. Denominamos a estos grupos «AGT no diagnosticada» (AGTND) y «diabetes no diagnosticada» (DND); y al conjunto de ambos, «intolerancia a la glucosa no diagnosticada» (IGND).<sup>45</sup> La DND debe ser reducida al mínimo, y la AGTND identificada precozmente, por el elevado riesgo de progresión a diabetes franca, sin mencionar su propio riesgo cardiovascular asociado con el estado de ATG. Las características físicas y bioquímicas desfavorables de la IGND se confirmaron con nuestro estudio, al demostrar que este estado se acompañaba de obesidad, hipertensión y peor estado de la glucemia y el perfil lipídico con mayor frecuencia que en los sujetos normales; al comparar el grupo IGND con los pacientes diabéticos, sus características fueron similares, excepto que los primeros tenían niveles más bajos de GP y HbA<sub>1c</sub>.<sup>45</sup> Es necesario considerar la determinación de la GP a las 2 horas para identificar la ATGND en los personas de alto riesgo. La ADA sugirió una lista de factores de riesgo y las personas que presentan uno de ellos o más deben realizar estudios de detección de diabetes a intervalos regulares.<sup>18</sup> Sugerimos el siguiente abordaje gradual para mejorar la efectividad económica de la pesquisa y establecer el diagnóstico:

1. Pacientes con factores de riesgo - pesquisa regular (cada uno a tres años, según el número de factores de riesgo) con GP en ayunas más HbA<sub>1c</sub>. Los factores de riesgo para diabetes incluyen edad, obesidad, antecedentes familiares de la enfermedad, antecedentes comprobados de diabetes gestacional, hipertensión, sedentarismo, dislipidemia, etc.<sup>18,46</sup>
2. En los que presentan determinaciones GP en ayunas y HbA<sub>1c</sub> por encima de un valor de corte preestablecido - realización de la PTOG para la determinación de la GP a las 2 horas. La selección del valor de corte para la GP en ayunas dependerá de datos locales que corresponden a una GP a las 2 horas de 11.1 mmol/l (por ejemplo, ~ 5.6 mmol/l en Brasil).<sup>9-13</sup> Los datos disponibles hasta la fecha sugieren que la selección de un valor de corte para HbA<sub>1c</sub> debe ser la media más 1 o 2 DE o aproximadamente el 6.1%.
3. Algunos requieren la realización de PTOG regulares para la evaluación en casos conocidos de ATG, GP en ayunas y HbA<sub>1c</sub> superiores al valor de corte pero sin diabetes y personas con múltiples factores de riesgo para diabetes.

En estudios epidemiológicos, se pueden utilizar una GP en ayunas o una GP a las 2 horas después de una PTOG con 75 g de glucosa. Para la detección selectiva de diabetes en personas sin factores de riesgo conocidos para la intolerancia de glucosa, la PG en ayunas debe ser la primera opción.<sup>46</sup>

## **CONCLUSION**

Es importante recordar que la GP presenta una asociación continua con los riesgos para la salud. Las evidencias acumuladas sugieren que la omisión de la PTOG (y, por lo tanto, de la GP a las 2 horas) puede conducir a la omisión del diagnóstico en un número considerable de personas con intolerancia a la glucosa cuando sólo se utiliza la determinación de GP en ayunas. Por lo tanto, consideramos que la GP a las 2 horas está indicada en sujetos seleccionados con alto riesgo de intolerancia a la glucosa. No obstante, debido a la dificultad práctica para realizar la PTOG para la determinación de la GP a las 2 horas, una alternativa ideal es la medición pareada de la GP y la HbA<sub>1c</sub>.

Aunque un número suficiente de evidencias fundamentan la determinación de la HbA<sub>1c</sub> como opción o investigación complementaria de la GP, sólo debe ser utilizada como herramienta de pesquisa de la diabetes. La HbA<sub>1c</sub> no es suficientemente sensible como sustituto directo de la PTOG. La combinación de GP en ayunas y HbA<sub>1c</sub> como método de pesquisa, en especial en las personas de alto riesgo, es mucho más sencilla y práctica. En las personas en quienes se detectan valores pareados superiores a los valores de corte establecidos está indicada la PTOG y el seguimiento regular si aún no han desarrollado diabetes.

Creemos que este abordaje es práctico, económicamente efectivo y mejora la sensibilidad y especificidad de la identificación de pacientes con diabetes.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. World Health Organization: Diabetes Mellitus. Report of a WHO Study Group. Technical Report Series 727, World Health Organization. Geneva 1985.
2. Jarrett RJ, Keen H. Hyperglycemia and diabetes mellitus. *Lancet* 1976;2:1009-12.
3. Sayegh HA, Jarrett RJ. Oral glucose-tolerance tests and the diagnosis of diabetes: results of a prospective study based on the Whitehall survey. *Lancet* 1979;2:431-3.
4. Davies MJ, Metcalfe J, Gray IP, Day JL, Hales CN. Insulin deficiency rather than hyperinsulinaemia in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1993;10:305-12.
5. Nijpels G. Determinants for the progression from impaired glucose tolerance to non-insulin-

- dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1998;28(Suppl 2):8-13.
6. Sayetta RB, Murphy RS. Summary of current diabetes-related data from the National Center for Health Statistics. *Diabetes Care* 1979;2:105-19.
  7. Taylor R, Zimmet P. Limitation of fasting plasma glucose for the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1981;4:556-8.
  8. Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S. population aged 20- 74 yr. *Diabetes* 1987;36:523-34.
  9. Ramachandran A, Snehalatha C, Vijay V, Viswanathan M. Fasting plasma glucose in the diagnosis of diabetes mellitus: a study from southern India. *Diabet Med* 1993;10:811-3.
  10. Borthey AL, Malerbi DA, Franco LJ. The ROC curve in the evaluation of fasting capillary blood glucose as a screening test for diabetes and IGT. *Diabetes Care* 1994;17:1269-72.
  11. Larsson H, Ahren B, Lindgarde F, Berglund G. Fasting blood glucose in determining the prevalence of diabetes in a large, homogeneous population of Caucasian middle-aged women. *J Intern Med* 1995;237:537-41.
  12. Cockram CS, Lau JT, Chan AY, Woo J, Swaminathan R. Assessment of glucose tolerance test criteria for diagnosis of diabetes in Chinese subjects. *Diabetes Care* 1992;15:988-90.
  13. Ko GTC, Chan JCN, Lau E, Woo J, Cockram CS. Fasting plasma glucose as a screening test for diabetes and its relationship with cardiovascular risk factors in Hong Kong Chinese. *Diabetes Care* 1997;20:170-2.
  14. American Diabetes Association: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
  15. Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Med* 1998;15:539-53.
  16. Perry RC, Shankar RR, Fineberg, McGill J, Baron AD. HbA1c measurement improves the detection of type 2 diabetes in high-risk individuals with nondiagnostic levels of fasting plasma glucose: the Early Diabetes Intervention Program (EDIP). *Diabetes Care* 2001;24:465-71.
  17. Tanaka Y, Atsumi Y, Asahina T, Hosokawa K, Matsuoka K, Kinoshita J, Onuma T, Kawamori R. Usefulness of revised fasting plasma glucose criterion and characteristics of the insulin response to an oral glucose load in newly diagnosed Japanese diabetic subjects. *Diabetes Care* 1998;21:1133-7.
  18. American Diabetes Association. Screening for diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(Suppl 1):S21-S24.
  19. Ganda OP, Day JL, Soeldner JS, Connon JJ, Gleason RE: Reproducibility and comparative analysis of repeated intravenous and oral glucose tolerance tests. *Diabetes* 1978;27:715-25.
  20. Ko GTC, Chan JCN, Woo J, Lau E, Yeung VT, Chow CC, Cockram CS. The reproducibility and usefulness of the oral glucose tolerance test in screening for diabetes and other cardiovascular risk factors. *Ann Clin Biochem* 1998;35:62-7.
  21. DECODE Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *Br Med J* 1998;317:371-5.
  22. Ko GTC, Chan JCN, Woo J, Cockram CS. Use of the 1997 American Diabetes Association diagnostic criteria for diabetes in a Hong Kong Chinese population. *Diabetes Care* 1998;21:2094-7.
  23. Wiener K, Roberts NB. The relative merits of hemoglobin A1c and fasting plasma glucose as first-line diagnostic tests for diabetes mellitus in non-pregnant subjects. *Diabet Med* 1998;15:558-63.
  24. Bolli G, Compagnucci P, Cartechini MG, Santeusano F, Cirotto C, Scionti L, Brunetti P. HbA1 in subjects with abnormal glucose tolerance but normal fasting plasma glucose. *Diabetes* 1980;29:272-7.
  25. Avignon A, Radauceanu A, Monnier L. Nonfasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:1822-6.
  26. Little RR, England JD, Wiedmeyer HM, Madsen RW, Pettitt DJ, Knowler WC, Goldstein DE. Glycated hemoglobin predicts progression to diabetes mellitus in Pima Indians with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 1994;37:252-6.
  27. McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LT, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC. Comparison of tests for glycated hemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *Br Med J* 1994;308:1323-8.
  28. Little RR, England JD, Wiedmeyer HM, McKenzie EM, Pettitt DJ, Knowler WC, Goldstein DE. Relationship of glycosylated hemoglobin to oral glucose tolerance. Implications for diabetes screening. *Diabetes* 1988;37:60-4.
  29. Peters AL, Davidson MB, Schriger DL, Hasselblad V. A clinical approach for the diagnosis of diabetes mellitus: an analysis using glycosylated hemoglobin levels. Meta-analysis Research Group on the Diagnosis of Diabetes Using Glycated Hemoglobin Levels. *JAMA* 1996;276:1246-52.
  30. Davidson MB, Schriger DL, Peters AL, Lorber B. Relationship between fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin: potential for false-positive diagnoses of type 2 diabetes using new diagnostic criteria. *JAMA* 1999;281:1203-10.
  31. Tsuji I, Nakamoto K, Hasegawa T, Hisashige A, Inawashiro H, Fukao A, Hisamichi S. Receiver operating characteristic analysis on fasting plasma glucose, HbA1c, and fructosamine on diabetes screening. *Diabetes Care* 1991;14:1075-7.
  32. Hanson RL, Nelson RG, McCance DR, Beart JA, Charles MA, Pettitt DJ, Knowler WC. Comparison of screening tests for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med*

- 1993;153:2133-40.
33. Bjornholt JV, Erikssen G, Aaser E, Sandvik L, Nitter-Hauge S, Jervell J, Erikssen J, Thaulow E. Fasting blood glucose: an underestimated risk factor for cardiovascular death. Results from a 22-year follow-up of healthy nondiabetic men. *Diabetes Care* 1999;22:45-9.
  34. Hu YH, Pan XR, Liu PA, Li GW, Howard BV, Bennett PH. Coronary heart disease and diabetic retinopathy in newly diagnosed diabetes in Da Qing, China: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Acta Diabetol* 1991;28:169-73.
  35. Chan JC, Cheung JC, Lau EM, Woo J, Chan AY, Swaminathan R, Cockram CS. The metabolic syndrome in Hong Kong Chinese. The interrelationships among its components analyzed by structural equation modeling. *Diabetes Care* 1996;19:953-9.
  36. Modan M, Halkin H, Karasik A, Lusky A. Effectiveness of glycosylated hemoglobin, fasting plasma glucose, and a single post load plasma glucose level in population screening for glucose intolerance. *Am J Epidemiol* 1984;119:431-44.
  37. Snehalatha C, Ramachandran A, Satyavani K, Vijay V. Limitations of glycosylated hemoglobin as an index of glucose intolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;47:129-33.
  38. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA, Ryle AJ, Davie S, Gould BJ. Unexplained variability of glycated hemoglobin in non-diabetic subjects not related to glycaemia. *Diabetologia* 1990;33:208-15.
  39. Ko GTC, Chan JCN, Yeung VTF, Chow CC, Tsang LW, Li JK, So WY, Wai HP, Cockram CS. Combined use of a fasting plasma glucose concentration and HbA1c or fructosamine predicts the likelihood of having diabetes in high-risk subjects. *Diabetes Care* 1998;21:1221-5.
  40. Ko GTC, Chan JCN, Cockram CS. Supplement to the use of a paired value of fasting plasma glucose and glycated hemoglobin in predicting the likelihood of having diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:2032-3.
  41. Ko GTC, Chan JCN, Cockram CS. The use of a paired value of fasting plasma glucose and glycated hemoglobin in predicting the likelihood of having diabetes in the community. *Diabetes Care* 1999;22:1908-9.
  42. Tajima N. The epidemiology of diabetes in Japan. In: Turtle JR, Kaneko T, Osato S, eds. *Diabetes in the new millennium*. Australia: The Pot Still Press, 1999: 23-30.
  43. Krebs JD, Robinson GM, Smith RB, Toomath RJ. Follow up testing of hyperglycemia during hospital admission: combined use of fasting plasma glucose and HbA1c. *N Z Med J* 2000;113:379-81.
  44. Ko GT, Chan JC, Tsang LW, Cockram CS. Combined use of fasting plasma glucose and HbA1c predicts the progression to diabetes in Chinese subjects. *Diabetes Care* 2000;23:1770-3.
  45. Ko GT, Cockram CS, Chan JC. How to minimize missing those subjects with high 2HR plasma glucose but 'normal' fasting plasma glucose levels? *J Med* 2001;32:53-65.
  46. Ko GT. Diagnosing diabetes mellitus in the Asian population. *Hong Kong Med J* 2000;6:53-9.

## PAUTAS PARA EL DIAGNOSTICO PRECISO DE LA AMILOIDOSIS TIPO AL



Columnista Experto SIIC  
Dr. Stanley S. Levinson, PhD, DABCC

Profesor de Patología y Bioquímica Clínica, Universidad de Louisville;  
Director de Química Clínica, Veterans Administration Medical Center,  
Louisville, EE.UU.

Otro trabajo publicado: Levinson SS: «Análisis de proteínas urinarias en el laboratorio clínico», [www.siicsalud.com/dato/dato027/02208003.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dato027/02208003.htm)

Louisville, EE.UU. (**especial para SIIC**)

El diagnóstico correcto de la amiloidosis AL se basa en biopsias de tejido adiposo, la búsqueda de proteínas de Bence Jones en orina y la detección directa en suero de cadenas livianas libres de las inmunoglobulinas.

Cerca del 10% de los pacientes con diagnóstico de amiloide AL pueden tener en realidad otras formas de amiloide, por lo cual reciben un diagnóstico erróneo.<sup>1</sup> El diagnóstico correcto, que depende en gran medida de los resultados de laboratorio, es importante dado que los tratamientos varían según el tipo de amiloidosis. El objetivo del presente artículo es delinear distintos tipos de amiloidosis con énfasis en las técnicas clínicas y de laboratorio utilizadas para asegurar un diagnóstico correcto. El análisis y la interpretación del hallazgo de inmunoglobulinas monoclonales en suero u orina son especialmente importantes, ya que la identificación de una cadena liviana monoclonal, la denominada proteína de Bence Jones (PBJ), es una evidencia presuntiva de amiloidosis. Además, se discutirán datos recientemente publicados acerca de un nuevo método para la medición cuantitativa sensible de cadenas livianas monoclonales libres.<sup>2</sup> En la amiloidosis se produce depósito de material proteico. Cuando estos depósitos son analizados por difracción de rayos X se observan fibras en conformación antiparalela y estructura de hoja  $\beta$  plegada. No se sabe con exactitud por qué algunas proteínas forman esta estructura. La infiltración de los tejidos por el amiloide produce disfunción. En la observación de las biopsias con microscopio de luz polarizada, el amiloide suele ser reconocido por la refringencia verde manzana que se produce cuando se tiñe el tejido con rojo Congo. En la tabla 1 se presentan los tipos más comunes de amiloidosis, y se indica cuál es la proteína anormal involucrada y cuáles son las secuelas clínicas.

TABLA 1. Tipos más comunes de amiloide.

Tipo	Proteína anormal	Secuelas clínicas
AL (previamente primaria) (más común)	Cadena liviana monoclonal de Ig ( $\kappa/\lambda = 2:1$ )	Miocardopatía Hepatomegalia Proteinuria Ortostasis Neuropatía periférica
AA (secundaria)	Proteína A amiloide	Proteinuria Hepatomegalia Ortostasis.
ATTR (familiar)	Transtiretina (prealbúmina)	Neuropatía periférica Miocardopatía Proteinuria
Otros tipos familiares	Fibrinógeno A $\alpha$ (más común) Apolipoproteína A-I Lisozima	Neuropatía periférica Miocardopatía Proteinuria

Las patologías subyacentes que llevan a la producción de proteína anormal se muestran en la tabla 2. El amiloide es identificado más fácilmente en biopsias de las almohadillas adiposas (cerca del 85% de los casos). Cuando no

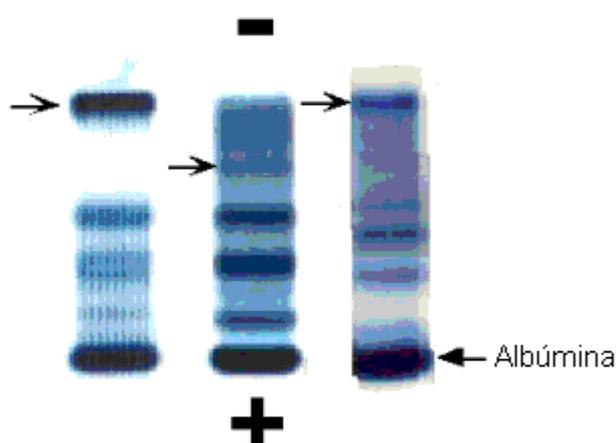
puede arribarse a un diagnóstico con esas muestras, deben obtenerse biopsias del tejido afectado, incluyendo riñón, corazón, hígado y tracto gastrointestinal. Aunque el sistema nervioso central no suele ser afectado, las complicaciones del sistema nervioso periférico son comunes, especialmente el síndrome del túnel carpiano. La amiloidosis AL suele asociarse con mieloma o síndrome de Waldenstrom, pero puede ser difícil de detectar cuando ocurre en ausencia de discrasia notoria de plasmocitos o linfocitos.

**TABLA 2. Patologías subyacentes para la amiloidosis.**

<b>Tipo</b>	<b>Patología subyacente</b>
AL	Cadena liviana monoclonal de Ig Discrasia de células plasmáticas Sobreproducción clonal
AA (secundaria)	Trastorno inflamatorio Artritis reumatoidea Enfermedad intestinal inflamatoria Fiebre del Mediterráneo
Familiar	Mutación

Un estudio reveló que 34 de 350 pacientes (9.7%) habían recibido incorrectamente un diagnóstico de AL cuando en realidad tenían otros tipos de amiloidosis.<sup>1</sup> La identificación correcta posterior reveló que la amiloidosis se debía a cadena  $\alpha$  de fibrinógeno A en 18 casos, transtiretina en 13, apolipoproteína A-I en 2 y lisozima en 1. El error diagnóstico se produjo porque se observó una pequeña proteína M sérica no asociada con discrasia notoria de plasmocitos o linfocitos en cerca de un tercio de los pacientes (con frecuencia menos de 10 g/l). Esto llevó a los médicos a concluir erróneamente que se trataba de una amiloidosis AL. Las proteínas que indujeron a error son proteínas M que se hallan por lo general en muy baja concentración en cerca del 2% de las personas mayores de 50 años y no se asocian con ninguna enfermedad conocida, por lo que se las denomina gammapatías monoclonales de significación indeterminada.<sup>3</sup> Otros motivos de diagnóstico erróneo son: 1) la inmunohistoquímica del tejido afectado muestra cadenas livianas monoclonales indicativas de AL sólo en el 30% de los casos; 2) sólo en el 85% de los casos de AL se observa una gran gammapatía monoclonal de PBJ en suero y orina. En ausencia de estas cadenas el diagnóstico es más difícil, especialmente porque una proteína monoclonal muy pequeña suele reflejar una condición benigna no relacionada con amiloidosis. En la figura 1 se muestra un patrón de electroforesis para gammapatías monoclonales grandes y pequeñas. En la tabla 3 se indica cuál es el esquema correcto para el diagnóstico de la amiloidosis.

**Figura 1.** Patrones de electroforesis asociados con discrasia notoria de plasmocitos y gammopatías monoclonales de significación indeterminada (GMSI).



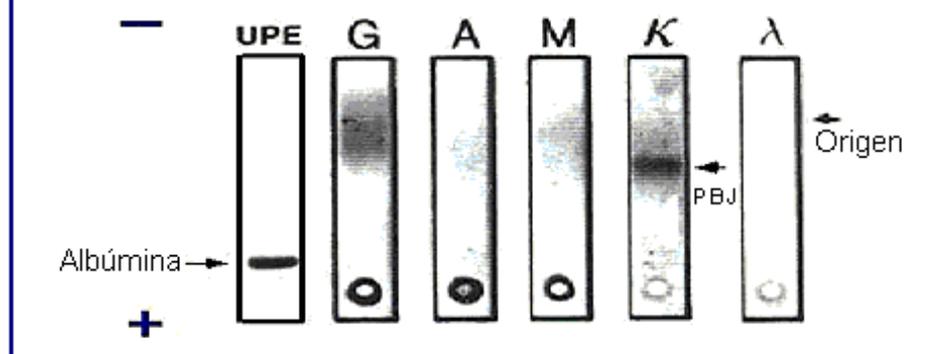
La dirección de la migración es hacia el electrodo positivo. Las flechas tipo Y señalan las proteínas M. El patrón de la izquierda muestra elevada concentración de proteína M del tipo frecuentemente asociado con mieloma evidente, mientras que las 2 a la derecha muestran GMSI en baja concentración. Nótese el área clara cercana a la proteína M abundante, indicativa de una deficiencia de inmunoglobulina normal, mientras que los patrones de GMSI están superpuestos a un fondo denso de inmunoglobulinas normales.

**TABLA 3. Estrategia para el diagnóstico de la amiloidosis.**

- Identificar al amiloide almohadillas adiposas o tejido afectado.
- Evaluar con base clínica la posible patología subyacente.
- En ausencia de discrasia de plasmocitos o linfocitos, examinar la presencia de PBJ en orina, o/y realizar inmunohistoquímica para y medición de las concentraciones séricas de proteína amiloide AA.
- Cuando no hay evidencias de AL o AA, realizar isoelectroenfoque para detectar transtiretina mutante o realizar pruebas de ADN para los tipos familiares.
- Tener precaución de que una gammopatía monoclonal de significación indeterminada no lleve al diagnóstico erróneo de amiloidosis AL.

En ausencia de discrasia manifiesta de plasmocitos o linfocitos, es importante la identificación de PBJ en orina para el correcto diagnóstico de la amiloidosis AL. Por lo tanto, es importante usar las técnicas correctas para la recolección y el análisis de las muestras. Son preferibles las muestras de 24 horas, y el diagnóstico de PBJ queda descartado si el análisis de 3 de estas muestras arrojan resultado negativo. Los especímenes de orina deben ser concentrados entre 100 y 150 veces independientemente de la concentración total de proteínas. Todas las muestras deben ser analizadas por electroforesis de inmunofijación (EIF), dado que ésta es cerca de 5 veces más sensible que la electroforesis de alta resolución de proteínas urinarias.<sup>4</sup> Es necesario este grado de concentración para detectar concentraciones muy bajas de PBJ. En la figura 2 se muestran PBJ en baja concentración reveladas por EIF, pero no por la electroforesis de alta resolución habitual.

**Figura 2.** Electroforesis e EIF de orina. La electroforesis corre hacia el electrodo positivo. Se indica el tipo de anticuerpo usado para la inmunofijación, como así también el origen, y la localización de la albúmina y la proteína de Bence Jones (PBJ). Nótese que aunque la albúmina es claramente notoria con la electroforesis, la PBJ sólo es visible luego de la fijación, aun cuando se usa un concentrado 100X. Los círculos en la base de las tiras de EIF son pocillos de control.



Dado que en la amiloidosis es frecuente la enfermedad renal, la mayor parte de las proteínas en estas muestras son por lo general albúmina, mientras que la PBJ no pasa de un componente minoritario. Por lo tanto, la medición del contenido de proteínas totales puede inducir a error. La falla en identificar la PBJ puede llevar a un diagnóstico incorrecto o a la realización de otras pruebas onerosas que también arrojen resultado negativo. Las muestras no deben ser concentradas en exceso ya que los patrones policlonales en escalera u otras distorsiones pueden ser confundidos con PBJ. Se ha descrito la identificación sensible y precisa de PBJ directamente en suero usando nefelometría mejorada con látex. Un artículo reciente sugiere que este método permite detectar cadenas livianas  $\kappa$  y  $\lambda$  libres pero no cadenas livianas que estén formando parte de inmunoglobulinas intactas.

La evaluación temprana ha arrojado resultados muy promisorios, con sensibilidad diagnóstica del 98% y especificidad del 95%. El nivel de precisión fue igual o mayor al de la EIF urinaria. Aunque posteriormente se determinó que esta estrategia no es tan precisa como la EIF urinaria para un uso extendido, probablemente constituye al menos una forma simple de suplementar a la EIF urinaria para asegurar el diagnóstico correcto de amiloidosis AL. Muy probablemente será útil para evaluar cuantitativamente la cantidad de PBJ, que guarda relación con la carga tumoral o patológica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gilbertson JA, Gillmore JD, Pepys MB, Hawkins PN. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med.* 2002;346:1786-91.
2. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, Lymp JF, Bradwell AR, Kyle RA. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem.* 2002;48:1437-44.
3. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ 3rd. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2002;346:564-9.
4. Attalmanan M, Levinson SS. Understanding and identifying monoclonal gammopathies. *Clin Chem,* 2000;46:1230B – 1238B.

## LA HETEROGENEIDAD TERMICA ES UN MARCADOR PARA LA DETECCION DE LESIONES MALIGNAS SOLIDAS IN VIVO

Columnista Experto de SIIC  
Dr. Christodoulos Stefanadis



Profesor de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Atenas, Atenas, Grecia

Otro trabajo publicado: Stefanadis C, Chrysochoou C, Markou D, Petraki K, Panagiotakos DB, Fasoulakis C, Kyriakidis A, Papadimitriou C, Toutouzas PK: «Increased temperature of malignant urinary bladder tumors, in vivo; the application of a new method based on a catheter technique», *Journal of Clinical Oncology* 19(3):676-681, 2001

Atenas, Grecia (**especial para SIIC**)

Cuanto mayor es la diferencia de temperatura entre la lesión sospechosa y el tejido normal circundante, mayor es la probabilidad de que la lesión sea maligna.

### RESUMEN

El objetivo del estudio fue investigar la existencia de diferencias térmicas entre los tumores malignos y las lesiones inflamatorias benignas en el hombre y determinar si se correlacionan con la cuantificación de la angiogénesis tumoral. Para evaluar esta hipótesis se desarrolló en nuestro instituto un método in vivo basado en la termografía por catéter. Se calcularon las diferencias de temperatura entre el tumor sólido y un área normal ( $\Delta T$ ). El proyecto referido a vejiga incluyó a 8 pacientes con tumores benignos y 12 con tumores malignos según la histología de las biopsias. Hallamos diferencias significativas entre los  $\Delta T$  de pacientes con tumores benignos y con tumores malignos ( $p < 0.001$ ). También se hallaron diferencias en los valores medios del nivel de angiogénesis entre ambos tipos de tumores ( $p = 0.0261$ ) y una correlación positiva moderada entre este parámetro y el  $\Delta T$  ( $p = 0.02$ ). Mediante análisis de regresión logística se halló que un incremento de 1 grado en el  $\Delta T$  triplica el riesgo de que un paciente tenga un tumor maligno (*odds ratio* 2.91; intervalo de confianza 95%, 1.97 a 7.78;  $p < 0.001$ ), ajustado por el grado de angiogénesis ( $p = 0.0236$ ) y por el grado de tumor ( $p < 0.001$ ). Se determinó un valor umbral de  $\Delta T$  de 0.7 °C, con sensibilidad del 83% y especificidad del 75%. Se obtuvieron resultados similares respecto de la asociación entre  $\Delta T$  y malignidad en los estudios sobre tumores pulmonares y del tracto gastrointestinal superior. Estos hallazgos sugieren que la diferencia calculada de temperatura entre el tejido normal y el área neoplásica podría ser un criterio útil para el diagnóstico de tumores malignos.

**Palabras clave:** termografía, malignidad, angiogénesis.

### ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the existence of any thermal difference between malignant tumors and inflammatory benign lesions of the human and to determine whether it correlates with tumor angiogenesis quantification. In order to test this hypothesis a new in vivo, method, was developed in our institute, based on a thermography catheter. We calculated the differences of the temperature of the solid tumor and of a normal area ( $\Delta T$ ). In the "urinary bladder" project 8 patients had benign tumor (40%) and 12 had malignant tumor (60%), according the biopsy histology. We found significant differences of  $\Delta T$  between patients with benign and malignant tumor ( $P$ -value  $< 0.001$ ). Also, differences were found for the mean values of angiogenesis level between malignant and benign tumors ( $P$ -value = 0.0261) and a moderated positive correlation was estimated between the degree of angiogenesis and  $\Delta T$  ( $P$ -value = 0.02). Based on logistic regression analysis we found that one-degree increase of  $\Delta T$  triples the odds of a patient having a malignant tumor [OR = 2.91; 95% CI, 1.97 to 7.78;  $P$ -value  $< 0.001$ ], adjusted for the degree of angiogenesis ( $P$ -value = 0.0236) and the grade of tumor ( $P$ -value  $< 0.001$ ). A threshold point of  $\Delta T = 0.7$  °C was determined, with sensitivity 83% and specificity 75%. Similar results, regarding the association between  $\Delta T$  and malignancy, were observed in the «upper gastrointestinal» and «lung» projects. These findings suggest that the calculated difference of temperature between normal tissue and neoplastic area could be a useful criterion in the diagnosis of malignancy in tumors.

**Key words:** thermography, malignancy, angiogenesis.

### INTRODUCCION

Hay un cúmulo de evidencias que sugiere que el aumento del flujo sanguíneo,<sup>1</sup> la angiogénesis<sup>2,3</sup> y la inflamación se asocian frecuentemente con la transformación maligna de los tumores sólidos, aunque su relación exacta sigue siendo poco clara. Se denomina angiogénesis a la formación de nuevos capilares a partir del lecho vascular existente. En condiciones normales, este proceso estrechamente regulado ocurre sólo durante el desarrollo embrionario, el ciclo reproductivo femenino y la curación de heridas. En cambio, la angiogénesis se torna persistente en procesos patológicos tales como el crecimiento maligno, la aterosclerosis<sup>4,5</sup> y la retinopatía diabética, a causa del desequilibrio en la interrelación de señales regulatorias positivas y negativas que controlan el proceso.<sup>6,7</sup> Actualmente se cree que la interacción secuencial de las células neoplásicas con esta hipervascularización de la submucosa es uno de los pasos más significativos en la metástasis.<sup>8-10</sup> Por otra parte, varios investigadores han evaluado a la angiogénesis como un predictor independiente de la supervivencia en pacientes con carcinoma invasivo de la vejiga.<sup>8,9,11</sup> La hipertermia regional de un tumor maligno parece reflejar este proceso y varios expertos han utilizado ecografía<sup>12</sup> u otros métodos<sup>13-18</sup> que demuestran el aumento de flujo sanguíneo dentro del tumor maligno. Se han hecho intentos de revelar cáncer de vejiga oculto *in vivo* mediante la detección de fluorescencia del naranja de acridina, hematoporfirina y tetraciclina.<sup>16,17</sup> Desafortunadamente, la poca calidad de los resultados obtenidos fue la principal razón para el abandono de esas técnicas. En cambio, nunca se intentó la medición directa de la temperatura local de los tumores en el cuerpo humano *in vivo* con fines diagnósticos. El objetivo del presente estudio fue investigar la existencia de diferencias térmicas entre los tumores malignos y las lesiones inflamatorias benignas de la vejiga, el tracto gastrointestinal superior y el pulmón y determinar si tales diferencias se correlacionan con la cuantificación de la angiogénesis tumoral.

## MÉTODOS

- **Pacientes.** Para evaluar la utilidad diagnóstica de la técnica de medición térmica, ésta fue aplicada a:
  - a. 20 individuos con hematuria,<sup>19</sup>
  - b. 54 personas sometidas a examen endoscópico por presentar síntomas del tracto gastrointestinal superior<sup>20</sup>
  - c. 20 individuos sometidos a broncoscopia para evaluar una lesión pulmonar sospechosa detectada por otros métodos (radiografía, tomografía computada)

En el caso de la vejiga, es muy común la inserción de agua durante la resección transuretral del tumor. Este lavado del tracto urinario puede influir sobre los resultados de la termografía, por lo que tratamos de eliminar el lavado del tracto urinario y de mantener una temperatura constante del agua. Además, esperamos 2 minutos antes de las mediciones térmicas, de manera de estabilizar la temperatura del agua dentro del tracto urinario. Se obtuvieron en cada paciente biopsias y excisiones de rutina.

Todos los participantes habían sido informados acerca del propósito del estudio, la metodología usada y el procedimiento; además firmaron un consentimiento escrito, conforme a los principios bioéticos en investigación médica y la declaración de Helsinki (revisada en 1983). En todos los casos el procedimiento fue breve y sin complicaciones.

**Catéter de termografía.** Para medir la temperatura local de los tumores vesicales se usó una nueva técnica con catéter desarrollada en nuestro instituto.

Basándonos en la experiencia previa con un catéter termográfico especial para la detección *in vivo* de heterogeneidad térmica en las arterias coronarias ateroscleróticas humanas,<sup>21,22</sup> diseñamos un catéter modificado compatible con el citoscopio, con las características descritas previamente.<sup>19</sup> En el caso de la temperatura local del epitelio gástrico, se diseñó un catéter modificado compatible con el gastroscopio. El catéter de poliuretano tiene un diámetro 3F y porta la misma sonda unida a su parte distal.<sup>20</sup> Por último, en el caso del epitelio bronquial diseñamos un catéter termográfico direccionable compatible con el broncoscopio. El catéter de poliuretano tiene un diámetro 4F con la sonda térmica unida a su parte distal. La punta distal del catéter (10 cm de longitud) es flexible y puede ser curvada en un ángulo de hasta 90 grados. La configuración de esta porción del catéter puede ser cambiada por manipulación externa del brazo de dirección unido al extremo proximal del mango.

**Procedimiento.** El catéter termográfico fue insertado a través del orificio de biopsia del endoscopio. En el caso del epitelio urinario y bronquial, la parte distal del catéter con la sonda fue guiada mediante manipulación externa del mecanismo de direccionamiento, lo cual permitió ponerla en contacto con la lesión de interés. La sonda térmica se puso en contacto con 2 puntos en el centro del tumor, donde el tejido está más vascularizado. En el caso de los tumores papilares la sonda se puso en contacto con la porción exofítica. Cada parte de la lesión contactada con la sonda fue extraída para evaluación por biopsia. La temperatura del tumor fue calculada como el promedio de 2 mediciones. La sonda fue puesta en contacto con 2 sitios de la mucosa normal (según el examen endoscópico) en un área ubicada entre 3 y 5 cm por fuera de la circunferencia del tumor y fuera de los límites de toda área sospechosa. Aunque el examen endoscópico revelara un tejido vesical normal, tomamos especímenes para biopsia del área contactada por la sonda para excluir la existencia de carcinoma *in situ* o lesión inflamatoria. Se calculó el valor promedio de temperatura medida en 2 sitios del epitelio normal.

- **Histopatología.** En la histopatología los tumores malignos fueron clasificados según los criterios de la Organización Mundial de la Salud.<sup>23</sup> La densidad de los microvasos (capilares y pequeñas venas) fue evaluada en áreas con morfología de tumor sólido lejos de todo artefacto diatérmico. No fue posible la medición precisa de la vascularidad de los tumores papilares dado que cada estructura papilar contiene su propio núcleo fibrovascular. El recuento de vasos se realizó en las 3 áreas de máxima neovascularización, donde se observaba el mayor número de microvasos discretos teñidos. Estas regiones fueron identificadas por microscopía a bajo aumento (2x10 o 4x10). Luego se realizó el recuento de vasos en esas áreas con un objetivo 20X y un ocular 10X, cubriendo un área de 0.74 mm<sup>2</sup>, y se calcularon los promedios. Habitualmente los vasos sanguíneos tienen distribución heterogénea dentro de un tumor en particular. En nuestro estudio contamos la densidad de microvasos de muestras de tumores y lesiones, con lo cual pudimos no haber apreciado la expansión real de la neovascularización.

- **Análisis estadístico.** En todos los casos los cálculos estadísticos se basaron en métodos no paramétricos (prueba de Wilcoxon y criterios de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis) y en análisis de regresión logística exacta debido al escaso número de muestras. Se realizó análisis univariado y tablas de contingencia para evaluar cualquier dependencia entre los tumores malignos y otras variables categóricas. Los valores de p fueron calculados con la prueba exacta de Fisher, ya que las frecuencias celulares eran muy pequeñas como para que la prueba del  $\chi^2$  fuera precisa. Se construyó un modelo de regresión logística con análisis escalonado para valorar el efecto de los cofactores en la posibilidad de diagnosticar un tumor maligno y para calcular los correspondientes *odds ratio* (OR). Mediante los desvíos residuales se evaluó la bondad del ajuste al modelo. Por último, se realizó un análisis de valores de corte para determinar cambios significativos de temperatura ( $\Delta T$ ). Los valores de los factores continuos se presentan como intervalos de confianza del 95% (IC 95%) y las variables categóricas como frecuencias relativas. Todos los valores de p informados son exactos, calculados a 2 ramas y comparados con un nivel de significación del 5%.

## RESULTADOS

En el caso de las lesiones vesicales se estudiaron 16 varones y 4 mujeres con una edad promedio de 72.5 años (IC 95%, 68.5-76.4). De acuerdo con la histología de la biopsia, 8 de los pacientes (40%) tenían tumores benignos y 12 (60%) tenían tumores malignos. Cuatro de los tumores malignos (33%) eran grado I, 5 (42%) eran grado II y 3 (25%) eran grado III. Se hallaron diferencias significativas entre los valores medios del nivel de angiogénesis. Específicamente, los pacientes con tumores benignos tuvieron un valor medio de 40.25 (IC 95%, 37.8-42.7) y los pacientes con tumores malignos tuvieron un valor medio de 53.3 (IC 95%, 43.8-63.8). Esta diferencia fue significativa ( $p = 0.0261$ ). La relación entre el nivel de angiogénesis y el grado tumoral tuvo una significación marginal ( $p = 0.07$ ). Se calcularon 2 temperaturas en el tejido tumoral y el tejido proximal normal. La temperatura del tejido urinario normal fue calculada como la media de 2 mediciones, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambas ( $p = 0.780$ ). La temperatura en el tejido tumoral vesical también fue calculada como la media de 2 mediciones a pesar de no haber diferencia significativa entre ambas ( $p = 0.730$ ). Todos los pacientes presentaban mayor temperatura en el tejido tumoral que en el tejido normal. Nuestro análisis demostró una diferencia estadísticamente significativa para el  $\Delta T$  entre los pacientes con tumores malignos y aquellos con tumores benignos (tabla 1).

TABLA 1. Estadística descriptiva para el  $\Delta T$  y grado de angiogénesis, estratificados por malignidad.

Diferencias de temperatura ( $\Delta T$ )	Pacientes con tumor benigno	Pacientes con tumor maligno	p*
Media	0.40	1.37	0.0022
Error estándar	0.014	0.184	
Intervalo conf. 95%	0.37 a 0.44	0.96 a 1.78	
Angiogénesis	Pacientes con tumor benigno	Pacientes con tumor maligno	p*
Media	40.25	53.33	0.0261
Error estándar	1.03	4.315	
Intervalo conf. 95%	37.81 a 42.68	43.83 a 62.83	

\* Sobre la base del criterio de Mann - Whitney

Además, hallamos que no existe relación entre  $\Delta T$  y la penetración del corion o la capa muscular ( $p = 0.71$  y  $p = 0.54$ , respectivamente). Más aún, encontramos una correlación positiva moderada entre el grado de angiogénesis y  $\Delta T$  ( $\rho = 0.50$ ,  $p = 0.02$ ), lo cual indica que un mayor grado de angiogénesis se corresponde con una mayor diferencia de  $\Delta T$  entre las 2 localizaciones (tabla 2).

TABLA 2. Estadística descriptiva para el  $\Delta T$  entre diferentes niveles de grado tumoral.

$\Delta T$	Benigno	Grado I	Grado II	Grado III	$p^*$
Media	0.48	0.82	1.68	1.59	0.029
Error estándar	0.06	0.26	0.21	0.38	
Intervalo conf. 95%	0.32 to 0.62	-0.02 to 1.65	1.08 to 2.27	-0.05 to 3.24	

\* Sobre la base del criterio de Kruskal-Wallis.

Los resultados del modelo logístico indican que valores de  $\Delta T$  mayores a  $1^\circ\text{C}$  pueden estimar con gran precisión un tumor maligno. Específicamente, un aumento de  $1^\circ\text{C}$  en  $\Delta T$  triplica el riesgo de que un paciente tenga un tumor maligno (OR = 2.91; IC 95%, 1.97-7.78;  $p < 0.001$ ). No se halló una interacción significativa entre el efecto principal, es decir el  $\Delta T$ , y el grado de tumor o la angiogénesis ( $p = 0.79$  y  $p = 0.87$ , respectivamente). Finalmente, el análisis de valores de corte demostró que las diferencias de temperatura superiores a  $0.7^\circ\text{C}$  pueden discriminar un tumor maligno con gran precisión. La sensibilidad para ese punto de corte fue del 83% y su especificidad del 75%. También fueron elevados los valores predictivos positivo (83%) y negativo (75%). Este resultado refuerza la capacidad diagnóstica del procedimiento propuesto. El área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristic*) fue igual a 0.92 y altamente significativa comparada con la prueba de Wilcoxon ( $p < 0.001$ ), lo cual refuerza el objetivo principal del estudio, es decir el examen del papel del  $\Delta T$  en el diagnóstico de un tumor maligno.

En el caso de las lesiones gástricas, el estudio incluyó a 35 varones ( $56 \pm 10$  años) y 19 mujeres ( $68 \pm 7$  años). Los estudios de histopatología indicaron que 8 participantes tenían hiperplasia; 19, gastritis leve a moderada (13, gastritis activa crónica moderada a grave; 3, gastritis leve con áreas atróficas espontáneas; y 3, gastritis grave con metaplasia intestinal); 9, úlcera; 7, displasia; y 11, adenocarcinoma (6, invasivo difuso; y 5, diferenciación mediana a alta según la clasificación de Lauren). Se hallaron diferencias significativas de temperatura entre el tejido normal y la lesión en el caso de la gastritis ( $p = 0.045$ ), las úlceras ( $p = 0.035$ ), la displasia ( $p = 0.014$ ) y el cáncer ( $p = 0.005$ ). El pico observado no fue significativo en el caso de las lesiones hiperplásicas ( $p = 0.134$ ). El análisis demostró incrementos progresivos de  $\Delta T$  entre grupos de lesiones gástricas ( $p < 0.001$ ). Los valores de  $\Delta T$  se relacionaron significativamente con el nivel de angiogénesis ( $r = +0.32$ ,  $p = 0.020$ ). Además, el nivel de angiogénesis exhibió una asociación débil con los grupos de lesiones gástricas (prueba de  $\chi^2 = 7.14$ ;  $p = 0.128$ ). En base a los hallazgos previos, se ajustó un modelo de regresión logística para mostrar que, luego de ajustar por el nivel de angiogénesis, la diferencia de temperatura era un marcador significativo para la discriminación de lesión maligna de benigna [ $\ln(\text{OR}) = 4.096$ ; IC 95%, 2.94-6.43;  $p < 0.001$ ]. El análisis de valor de corte demostró que las diferencias de temperatura superiores a  $1.7^\circ\text{C}$  constituyen un punto crucial que discrimina con precisión una lesión displásica de una lesión benigna. En particular, 13 de los 18 pacientes con tumores malignos tuvieron  $\Delta T$  superiores a  $1.7^\circ\text{C}$  (es decir una sensibilidad del 72%) y 34 de los 36 pacientes con tumores benignos, gastritis o úlceras tuvieron un  $\Delta T$  menor a  $1.7^\circ\text{C}$  (es decir una especificidad del 94%, con un área bajo la curva ROC de 0.846,  $p < 0.001$ ) (tabla 3).

TABLA 3. Diferencias de temperatura y niveles de angiogénesis (media  $\pm$  desvío estándar) según el tipo de lesión.

Tipo de lesión	Casos	Diferencias de temperatura ( $\Delta T$ ) ( $^\circ\text{C}$ )	Angiogénesis (recuento de microvasos)
Hiperplasia	8	$0.75 \pm 0.39$	$44.2 \pm 37.4$
Gastritis	19	$1.19 \pm 0.21$	$78.2 \pm 24.4$
Úlcera	9	$1.44 \pm 0.29$	$82.8 \pm 28.5$
Displasia	7	$1.60 \pm 0.48$	$83.0 \pm 18.6$
Adenocarcinoma	11	$2.20 \pm 0.55$	$83.1 \pm 51.0$

El estudio sobre lesiones pulmonares incluyó a 12 pacientes con inflamación crónica y 10 con tumores malignos infiltrados (6 de ellos con cáncer de pulmón a células no pequeñas). Ninguno de estos enfermos se hallaba bajo tratamiento con drogas quimioterapéuticas o inmunosupresoras y todos tuvieron temperatura corporal normal durante la broncoscopia. Los  $\Delta T$  medios fueron  $0.71 \pm 0.65$  °C en los pacientes con inflamación crónica y  $1.23 \pm 0.45$  °C en los pacientes con tumores malignos ( $p < 0.01$ ). Finalmente, el análisis de valores de corte demostró que  $\Delta T$  mayores a  $1.05$  °C constituyen un punto óptimo para discriminar con precisión lesiones malignas de benignas (sensibilidad 64%; especificidad 91%; área bajo la curva ROC = 0.851;  $p < 0.001$ ).

## DISCUSION

En nuestro instituto, en concordancia con el desarrollo de otros catéteres cardíacos y vasculares, desarrollamos una técnica basada en catéteres para la medición de temperatura de los tumores vesicales sólidos *in vivo*. Se halló que la diferencia térmica entre el área tumoral y la pared proximal normal es mayor en los tumores malignos que en los benignos o en las lesiones hiperplásicas, y que el aumento de esta diferencia de temperatura se asocia significativamente con la malignidad. En particular, la diferencia de  $1$  °C entre el tejido normal y la lesión sospechosa triplica el riesgo de que un paciente tenga un tumor maligno en la vejiga, cuatruplica el riesgo de tener una lesión gástrica maligna y sextuplica el riesgo de malignidad de las lesiones pulmonares.

Los estudios previos *in vivo*, realizados en los años 80, trataron de demostrar lesiones cancerosas y precancerosas planas en la vejiga mediante la inyección intravenosa de fluoresceína para revelar la neoangiogénesis submucosa.<sup>24,25</sup> Desafortunadamente, los resultados fueron desalentadores. En nuestros estudios, la cuantificación de la microvascularidad mediante el recuento por campos reveló que la neoangiogénesis puede ser un marcador de lesión neoplásica, aunque también existe un nivel importante de actividad angiogénica en las lesiones benignas.<sup>6</sup> Esta conclusión se desprende de los estudios de otros investigadores, en los que no se hallaron diferencias significativas en la densidad microvascular entre las lesiones preneoplásicas y las lesiones neoplásicas de baja malignidad.<sup>26</sup> Aunque muchos investigadores han publicado también hallazgos termográficos en el diagnóstico del cáncer,<sup>13,14</sup> nunca se había intentado la medición directa *in vivo* con fines diagnósticos de la temperatura local de tumores del árbol bronquial. Más aún, en algunos casos las lesiones displásicas o preneoplásicas de la submucosa siguen siendo difíciles de diagnosticar mediante examen endoscópico en la práctica clínica. La heterogeneidad térmica que hemos detectado se incrementa progresivamente de las lesiones benignas a la malignidad, lo cual indica el involucramiento del aumento de temperatura. Esto sugiere que en estas patologías coexisten procesos fisiopatológicos comunes. La elevada especificidad de la técnica refleja su capacidad para distinguir una lesión bronquial maligna durante la broncoscopia convencional. El uso de un catéter termográfico direccionable confiere la capacidad de medir la temperatura de lesiones que son difíciles de detectar durante la endoscopia convencional.

En conclusión, la técnica *in vivo* sugerida podría ser útil para identificar lesiones precancerosas y para evaluar el pronóstico de los tumores vesicales malignos mediante la detección de heterogeneidad térmica en un área sospechosa proclive a la transformación neoplásica, antes de que la lesión pueda ser detectable por citoscopia convencional.

## BIBLIOGRAFIA

1. Feldmann HJ, Molls M, Vaupel P: Blood flow and oxygenation status of human tumors. Clinical investigations. *Strahlentker Onkol* 175:1-9, 1999
2. Dickinson AJ, Fox SB, Persad RA, et al: Quantification of angiogenesis as an independent predictor of prognosis in invasive bladder carcinomas. *Br J Urol* 74:762-766, 1994.
3. Philp EA, Stephenson TJ, Reed MWR: Prognostic significance of angiogenesis in transitional cell carcinoma of the human urinary bladder. *Br J Urol* 77:352-357, 1996
4. Isner JM: Cancer and atherosclerosis. The broad mandate of angiogenesis. *Circulation* 99:1653-1655, 1999
5. Luo CY, Ko WC, Tsao CJ, et al: Epstein-Barr virus-containing T-cells lymphoma and arteriosclerotic abdominal aortic aneurysm in a young adult. *Hum Pathol* 30:1114-1117, 1999
6. Arnold F: Exploiting angiogenesis. *The Lancet* 337:865-866, 1991
7. Malonne H, Langer I, Kiss R, et al: Mechanisms of tumor angiogenesis and therapeutic implications: angiogenesis inhibitors. *Clin Exp Metastasis* 17:1-14, 1999
8. Weidner N, Semple JP, Welch WR, et al: Tumor angiogenesis and metastasis- correlation in invasive carcinoma. *N Engl J Med* 324:1-8, 1991
9. Meitar D, Crawford SE, Rademaker AW, et al: Tumor angiogenesis correlates with metastatic disease, N-myc amplification, and poor outcome in human neuroblastoma. *J Clin Oncol* 14:405-414, 1996
10. Canete A, Navarro S, Bermudez J, Pellin A, Castel V, Llombart-Bos: Angiogenesis in neuroblastoma :relationship to survival and prognostic factors in a cohort of neuroblastoma patients *J Clin Oncol* 2000 Jan;18(1):27-34
11. Crew JP, O'Brien T, Bradburn M, et al: Vascular endothelial growth factor is a predictor of relapse stage progression in superficial bladder cancer. *Cancer Res* 57:5281-5285, 1997
12. Edell SI, Eisen MD: Current imaging modalities for the diagnosis of breast cancer. *Del Med J* 71:377-382, 1999
13. Head JF, Elliott RL: Thermography. Its relation to pathologic characteristics, vascularity, proliferation rate,

- and survival of patients with invasive ductal carcinoma of the breast. *Cancer* 79:186-188, 1999
14. Beldermann SC, Frey H, Reinhardt S, et al: Diagnosis of blood flow in breast tumors with increased blood pressure. New possibility in tumor field diagnosis. *Radiology* 37:643-650, 1997
  15. Gasparini G, Harris AL: Clinical importance of the determination of tumor angiogenesis in breast carcinoma: much more than a new prognostic tool. *J Clin Oncol* 1995;13(3):765-82
  16. Koss LG, Melamed MR, Ricci A, et al: Carcinogenesis in human urinary bladder: Observation after exposure to para-aminodiphenyl. *N Engl J Med* 272:767-770, 1965
  17. Fukui I, Yokokawa M, Mitani G: In vivo staining test with methylene blue for bladder cancer. *J Urol* 130:252-255, 1983
  18. Devonec M, Lenz P, Bouvier R, et al: Clinically occult bladder cancer diagnosis, Trial using ultraviolet cystoscopy. *Cancer* 55:468-471, 1985
  19. Stefanadis C, Chrysochoou C, Markou D, Petraki K, Panagiotakos DB, Fasoulakis C, Kyriakidis A, Papadimitriou C, Toutouzas PK. Increased temperature of malignant urinary bladder tumors, in vivo; the application of a new method based on a catheter technique. *J Clin Oncol.* 2001; 19(3): 676-681.
  20. Stefanadis C, Chrysochoou C, Paraskevas E, Panagiotakos DB, Xynopoulos D, Dimitroulopoulos D, Petraki K, Papadimitriou C, Karoutsos K, Pitsavos C, Toutouzas PK. Thermal Heterogeneity Constitutes A Marker For The Detection Of Malignant Gastric Lesions, In Vivo. *J Clin Gastroenterology* 2003; (in press)
  21. Stefanadis C, Toutouzas P: In vivo local thermography of coronary artery atherosclerotic plaques in humans. *Ann Intern Med* 129:1079-1080, 1998
  22. Stefanadis C, Diamantopoulos L, Vlachopoulos C, et al: Thermal heterogeneity within human atherosclerotic coronary arteries detected in vivo. *Circulation* 99:1965- 1971, 1999
  23. World Health Organization. Histological Typing of Urinary Bladder Tumors. International Classification of Tumors. Geneva: WHO, 1973.
  24. Fukui I, Yokokawa M, Mitani G: In vivo staining test with methylene blue for bladder cancer. *J Urol* 130:252-255, 1983.
  25. Devonec M, Lenz P, Bouvier R, et al: Clinically occult bladder cancer diagnosis, Trial using ultraviolet cystoscopy. *Cancer* 55:468-471, 1985.
  26. Shahabuddin S, Arnold F, Costello CB, et al: Tumor angiogenesis factor in urological cancers. *Br J Urol* 56:490-494, 1984.

## LOS BENEFICIOS DE LA INTERNACION DOMICILIARIA PARA EL PACIENTE ANCIANO

Dra. Rosângela Minardi Mitre Cotta

Profesora e Investigadora de la Universidade Federal de Viçosa. Profesora Colaboradora de la Universidad de Valencia, España. Investigadora Invitada de la Unidad de Investigación Clínica – Epidemiológica del Hospital Universitario Dr. Peset. Último trabajo publicado: *La hospitalización domiciliaria ante los cambios demográficos y nuevos retos de salud*, Pan American Journal of Public Health 11(4):253-261, 2002.

Viçosa, Brasil (**especial para SIIC**)

La **doctora Rosângela Minardi Mitre Cotta** se refirió, en un diálogo con **SIIC**, a las ventajas de la hospitalización domiciliaria de los pacientes ancianos, tema que ha abordado en sus trabajos de investigación. La experta destacó que **”a la hospitalización domiciliaria se le ha atribuido la ventaja de efectuarse en un ‘mejor lugar terapéutico’, manteniendo el paciente en su entorno familiar, a la vez que se proporciona una atención integral, más humanizada, y disminuye los riesgos y iatrogenias inherentes a la hospitalización”**.

La **doctora Minardi Mitre Cotta** ha obtenido una Maestría en Política y Gestión Sanitaria otorgada por la Universidade Federal de Viçosa, en Brasil, y un Doctorado en Salud y Medio Ambiente de la Universidad de Valencia, España. Sus áreas de actuación profesional incluyen la política y gestión en salud, el planeamiento sanitario, y la epidemiología, promoción y educación sanitaria. Ha publicado trabajos de investigación en las revistas Pan American Journal of Public Health, European Journal of Clinical Pharmacy, y Cuadernos de Gestión, entre otras.

Sus trabajos sobre la internación domiciliaria, como modalidad de atención del paciente anciano o enfermo crónico, fueron desarrollados en el ámbito del sistema de salud de la Comunidad Valenciana, en España.

“En una época en la que en todos los niveles se habla de garantizar la eficacia e incrementar la efectividad, uno de los mayores desafíos que enfrenta el sistema sanitario actual es establecer alternativas que doten al propio sistema y a sus instituciones de una mayor autonomía y capacidades de gestión, sin olvidar los principios básicos que inspiran los sistemas sanitarios públicos (universalidad, equidad e integridad, participación y continuidad de la asistencia)”, explicó la **doctora Minardi Mitre Cotta**. “Entre las principales prioridades en salud se destaca la necesidad de que se mejore la gestión sanitaria, profundizando en la reorganización institucional del sector y en la reorientación del modelo de atención a la salud, con vistas a aumentar la calidad de la asistencia y los niveles de equidad, coordinación, integración y eficacia del sistema”.

“En ese sentido, con el objetivo de mejorar los procesos asistenciales y diseñar estrategias de colaboración entre niveles, que establezcan ámbitos definidos de asistencia compartida entre profesionales, se está incentivando cada vez más la implantación de actividades innovadoras que privilegien la asistencia ambulatoria y favorezcan la transferencia del paciente desde el hospital hacia su entorno familiar. Los objetivos principales son mejorar la atención al paciente y asegurar una utilización más eficiente de los recursos”.

“Entre las numerosas modalidades alternativas a la hospitalización, figuran el hospital de día, el hospital de semana, la cirugía sin ingreso, la unidad médica de corta estancia y la hospitalización domiciliaria. Esta última, foco de especial interés en nuestro estudio, rompe con el esquema clásico de atención hospitalaria tradicional, que incluye ingreso, urgencia y consulta externa. Por otra parte, la expectativa es que esta medida, al estructurarse en el ámbito del área de salud, pueda permitir de una forma progresiva una conexión real entre hospital y centro de salud, tanto desde la perspectiva clínica como administrativa, haciendo posible una coordinación eficaz y contribuyendo a una progresiva integración de la asistencia, garantizando la continuidad de los cuidados y reforzando la bidireccionalidad entre niveles, objetivos prioritarios en todo sistema integrado de salud”.

La investigadora continuó. “Todo esto, asociado con el hecho de que en la actualidad tanto el incremento del gasto sanitario como los cambios demográficos determinados por el progresivo envejecimiento de la población y en los padrones de morbilidad (con el consecutivo cambio del tipo enfermedades de mayor prevalencia que tienden a ser cada vez más crónicas), fortalece la difusión de las alternativas a la atención sanitaria tradicional”.

“La atención sanitaria no es el único factor relacionado con la salud de las poblaciones, y quizás tampoco sea el más importante, ya que diversos estudios efectuados para valorar el impacto de los servicios sanitarios en la salud de la población muestran que las mejoras en la inversión y distribución de los recursos sanitarios y el mejor acceso a los servicios no reduce substancialmente la morbilidad y mortalidad de la población. Sin embargo, estos mismos estudios reconocen que es para las poblaciones más vulnerables (ancianos, pacientes portadores de enfermedades crónicas, degenerativas y discapacitantes, con pluripatologías asociadas), que la inversión en recursos sanitarios se ha mostrado

más efectiva. En ese sentido, el envejecimiento de la población es uno de los factores que más incide en la organización del conjunto de los sistemas sanitarios. De hecho, ha condicionado la necesidad de adecuar su estructura a esta realidad social, ya que al mismo tiempo que hay un envejecimiento de la población, la población anciana ingresa cada vez más en los hospitales”.

“Desde ahí, se resalta la importancia concedida en nuestro estudio al papel que puede ocupar la atención domiciliaria en la reorientación y reorganización de los sistemas y servicios de salud hacia una sanidad moderna, eficaz y de calidad a toda la población, y, principalmente a los grupos poblacionales más vulnerables (ancianos, enfermos pluripatológicos, enfermos terminales, cuidados paliativos, portadores de enfermedades crónico-degenerativas, patologías oncológicas, etcétera)”.

**SIIC: Doctora Minardi Mitre Cotta, ¿qué desafíos presenta para la sociedad moderna la atención de los ancianos enfermos?**

Dra. Rosângela Minardi Mitre Cotta: Uno de los hechos más significativos de la sociedad actual, y que seguramente adquirirá mayores dimensiones a lo largo de los próximos años, es el creciente envejecimiento de la población y sus importantes consecuencias sobre el sistema sociosanitario.

Los retos sanitarios crecen a medida que también lo hace la población de la tercera edad, ya que los ancianos son el grupo que hace más uso del sistema sanitario. En ese sentido, la bibliografía nos informa sobre una frecuencia de utilización médica 1.5 veces superior a la media poblacional, mientras que la utilización hospitalaria es hasta dos veces superior a la media de la población. En España, por ejemplo, hace diez años una de cada tres camas existentes en los hospitales era ocupada por personas mayores de 65 años; hoy, en el conjunto de los centros sanitarios, la ocupación es de una de cada dos camas. Este mismo grupo de pacientes absorbe un 44% del gasto sanitario.

Esta situación, además de los problemas sociales, políticos y económicos que acarrea, conlleva una especial complejidad para los servicios sanitarios, por su asociación con el aumento de la demanda y consumo de los mismos, debido al incremento de patologías de carácter degenerativo y crónicas, pluripatologías y discapacidades. El envejecimiento de la población, en general, implica costes elevados para el sistema de salud. Asimismo, la presencia de enfermedad crónica y su gravedad son importantes factores de riesgo de ingreso.

En ese contexto, dada la trascendencia de la atención sanitaria a las personas mayores o portadoras de enfermedades crónico-degenerativas, y su consecuente impacto en la distribución y consumo de los recursos, nos encontramos ante un sistema que se enfrenta continuamente al desafío de reorganizar los servicios de salud, con el objetivo de responder de forma más adecuada a la demanda de este grupo poblacional y coordinarse con las diferentes instituciones, de tal manera que puedan integrar las actividades sanitarias (y sociales), evitando siempre que sea posible la institucionalización de estos enfermos.

**SIIC: ¿Qué ventajas tiene la internación domiciliaria con respecto a la internación en el hospital? ¿Qué pacientes pueden beneficiarse con ella?**

R.M.M.C.: Se acepta que el cuidado a domicilio de los ancianos tiene distintas ventajas respecto a la internación, dando lugar también a un descenso de las necesidades de hospitalización e institucionalización.

Desde su inicio (en 1947 se crea en los Estados Unidos la primera Unidad del “Home Care”), los principales motivos utilizados para justificar la creación de unidades de hospitalización domiciliaria destacados en la bibliografía, son una mayor eficacia de la asistencia y una reducción de los costos.

Desde el punto de vista de la eficacia, a la hospitalización domiciliaria se le ha atribuido, por un lado, la ventaja de efectuarse en un “mejor lugar terapéutico”, manteniendo el paciente en su entorno familiar, a la vez que se proporciona una atención integral, más humanizada, y disminuyen los riesgos e iatrogenias inherentes a la hospitalización, y que adquieren mayor importancia en individuos de mayor edad. Por otro lado, debido a la peculiaridad del lugar terapéutico donde se realiza (domicilio-comunidad), puede realizar la labor de “puente” entre los dos principales niveles sanitarios (hospital y atención primaria), actuando como agente facilitador para que disminuya el aislamiento y la falta de comunicación entre ellos, pudiendo favorecer también la coordinación entre los distintos niveles sanitarios.

Desde el punto de vista de los costos, se ha señalado un coste por estancia menor en hospitalización domiciliaria que en hospitalización tradicional. Asimismo, la hospitalización domiciliaria permitiría un mejor aprovechamiento de los recursos hospitalarios, al reducir la ocupación de camas, acortando o evitando estancias, permitiendo así la reorganización asistencial de determinados servicios hospitalarios y una disminución de las visitas a urgencias.

De acuerdo con la OMS y el Consejo de Europa, el modelo de atención a los ancianos (sanitaria y sociosanitaria), debe estructurarse básicamente en su domicilio. Entre las ventajas del cuidado domiciliario al anciano con respecto a la internación, se destaca el fomento del autocuidado y la autonomía, la disminución de las complicaciones derivadas de la hospitalización (efectos iatrogénicos, estados de confusión, etcétera), y la mejora del bienestar afectivo con la consecuente mejora de la satisfacción. Otra ventaja de la atención domiciliaria es que da lugar, por otra parte, a un descenso de las necesidades de hospitalización tradicional e institucionalización del anciano o del paciente portador de enfermedades crónico-degenerativas y debilitantes.

Con relación a los pacientes que más se beneficiarían con esta modalidad asistencial, nuestra experiencia coincide con la bibliografía que informa que la hospitalización domiciliaria se destina principalmente al tratamiento de personas ancianas, portadores de enfermedades crónicas o degenerativas, o a quienes reciben cuidados paliativos. No obstante, los pacientes más jóvenes con cuadros de enfermedades crónicas o degenerativas también forman parte del grupo que se beneficia con el tratamiento en hospitalización domiciliaria. Quizás esto sea así, en parte, debido a que estos tipos de pacientes cumplen todas las características propias que deben tener la hospitalización domiciliaria (transitoriedad, intensidad de la asistencia y complejidad), y más especialmente la característica de la complejidad del proceso terapéutico o patológico y de la utilización de técnicas diagnósticas – terapéuticas, que deben ser propias del hospital y profesional especializado, y que trascienden las posibilidades del servicio de atención primaria.

### **SIIC: ¿Cómo está organizada e implementada la internación domiciliaria en la Comunidad Valenciana?**

R.M.M.C.: En la Comunidad Valenciana el *área de salud* es el eje fundamental sobre el que pivota el sistema sanitario, siendo también el marco de referencia donde se llevan a la práctica principios tales como los de coordinación e integración de los recursos. Es decir, la estructuración fundamental del sistema sanitario es el *área de salud*, demarcación geográfica donde se integran los recursos necesarios para atender las necesidades sanitarias de la población y conseguir un adecuado nivel de salud de la misma. Cada *área de salud* está compuesta por diferentes centros de salud, distribuidos por sus varias zonas sanitarias, y tiene un hospital de referencia.

El sistema sanitario tiene dos principales niveles de atención: la atención primaria, representada por los centros de salud, y la atención especializada, compuesta por los hospitales y los centros de especialidades de referencias. Desde esta perspectiva, tórnase imprescindible el conocimiento del *área de influencia* (distribuida por zonas de salud y por municipios), para la planificación de las actividades y programas de salud y la continuidad de la asistencia sanitaria.

En la Comunidad Valenciana, las unidades de hospitalización domiciliaria están ubicadas en el marco hospitalario, y con la misión de servir de puente entre el hospital y la atención primaria. Se trata por lo tanto de un programa que depende orgánica y funcionalmente de la estructura de asistencia especializada, teniendo como referencia el hospital de *área* y articulándose como una modalidad asistencial más dentro del sistema de salud.

### **SIIC: ¿Qué factores disminuyen la eficacia de este servicio?**

R.M.M.C.: La falta de coordinación e integración entre los dos principales niveles de atención sanitaria (atención primaria y hospital), y entre la atención sociosanitaria, son los principales obstáculos que encontramos para un funcionamiento más eficiente del programa de hospitalización domiciliaria. Nuestro estudio nos informa que, en general, ni los ingresos en hospitalización domiciliaria ni las altas de ésta, van precedidos o seguidos por una comunicación y programación con el nivel asistencial correspondiente.

El hecho de que la población diana del programa de hospitalización domiciliaria, por su perfil tanto de edad como de morbilidad, necesita estar bajo permanente cuidado sanitario, y por lo menos en teoría, bajo los cuidados de atención primaria (que además de ser la puerta de entrada del sistema es la principal responsable del seguimiento y cuidado del paciente en la comunidad), hace que la tan deseada coordinación e integración entre la atención primaria y el hospital sea más necesaria en este grupo de población.

Desde esta perspectiva, se asume que esta colaboración, para asegurar la continuidad de cuidados, debe contemplar la actividad especializada y progresiva en el hospital y en la comunidad. Es decir, para que el paciente portador de patologías crónicas, degenerativas o debilitantes, permanezca en su domicilio con la mejor calidad de vida posible, es necesario que establezca unos mecanismos que tornen posible un cuidado compartido entre los diferentes profesionales de los dos principales niveles sanitarios. Para una verdadera integración entre niveles, la coordinación (tanto sanitaria como social) debe ser fluida y disponer de cauces de comunicación y cooperación formales y establecidos.

Sin embargo, no se puede olvidar que la hospitalización domiciliaria supone una carga para la familia del paciente, y hay que tener en cuenta las características de la estructura social y familiar en la que se va desarrollar.

De todos modos, hay que destacar que los problemas de coordinación y integración entre niveles no son específicos de la hospitalización domiciliaria, sino que constituyen una circunstancia bastante común en el sector sanitario, y en mayor o menor proporción no están resueltos en ningún país o región, lo que refleja el profundo desencuentro en que se hallan inmersos los dos principales niveles de atención sanitaria (hospital y atención primaria).

***SIIC: ¿Se evaluó la calidad de vida de los ancianos con internación domiciliaria, en comparación con los ingresados en el hospital? ¿Qué observaciones se han obtenido sobre este tema?***

R.M.M.C.: Todavía no hemos evaluado los aspectos relacionados con la calidad de vida de los ancianos en hospitalización domiciliaria en comparación con los ingresados en el hospital; esta será la próxima etapa de nuestro estudio, donde además de estos aspectos vamos investigar también la percepción de los pacientes y familiares, y de los profesionales sanitarios del área en cuestión (hospital y atención primaria) sobre el programa.

***SIIC: ¿Qué cambios deben implementarse para mejorar este servicio?***

R.M.M.C.: Es necesario buscar puntos de colaboración y coordinación entre los dos niveles sanitarios, que sean a la vez valorados positivamente tanto por la atención primaria como por el hospital, sin ser percibidos como imposiciones o invasiones técnicas de poder de uno sobre el otro.

Con esta idea, a continuación se presentan algunas propuestas concretas de colaboración entre el hospital y la atención primaria en el ámbito asistencial. Tales propuestas pueden estar referidas directamente a la hospitalización domiciliaria o a servicios que indirectamente contribuyan al éxito de esta modalidad asistencial.

Diseñar (en conjunto) protocolos o guías de actuación (preventiva, diagnóstica, terapéutica, de transmisión de datos clínicos, de seguimiento y control) entre los dos niveles de un área de salud, con especial interés para los grupos poblacionales donde haya consenso sobre la necesidad de atención domiciliaria. Tales medidas deben ir acompañadas por la designación de los profesionales (en el hospital y en la atención primaria) que serán responsables en este sentido, generando así una cultura de corresponsabilización en las decisiones sobre el tratamiento del paciente. Estas medidas pueden contribuir decisivamente a mejorar la calidad y la eficacia de los procesos asistenciales al implementar los enfoques integrales del paciente ingresado, disminuir las posibilidades de errores por cambios inadecuados de tratamientos y evitar conflictos entre los profesionales o daños por repeticiones innecesarias de pruebas y exploraciones.

Disponer de sistemas comunes de registros de datos, para la población diana de servicios de hospitalización domiciliaria (en función del mapa de riesgo del área de salud) que permitan la comparación entre diferentes consultas y servicios locales.

Establecer y dinamizar foros de discusión clínica de trabajo entre los profesionales de atención primaria y hospital.

La composición del equipo de hospitalización domiciliaria debe ser multidisciplinaria (médico, enfermero y trabajador social básicamente, y en algunas ocasiones, debe incorporar otros profesionales como el fisioterapeuta y el terapeuta ocupacional). Algunos estudios plantean un modelo de atención domiciliaria que pivote en los profesionales de enfermería, con dedicación íntegra a la atención en el domicilio, y que pertenezca al equipo de atención primaria. Este profesional de enfermería sería el responsable de la coordinación de los programas de atención domiciliaria en el área de salud y la integración de las diferentes actividades. Además, sería el elemento activador de los otros profesionales tanto del hospital como del centro de salud, actuaría también como responsable por la elaboración y actualización del mapa de riesgo de los pacientes incluidos en los programas de atención domiciliaria y sería el encargado del establecimiento del cronograma de visitas conjuntas entre los diferentes profesionales de los dos niveles sanitarios. La bibliografía sobre el tema resalta la figura del profesional de enfermería como un profesional de enlace, y algunos autores proponen que los equipos de enfermería del servicio de hospitalización domiciliaria sean los responsables directos de la comunicación con la atención primaria.

Invertir en una buena formación de recursos humanos, a fin de lograr una real participación de los profesionales sanitarios en la prestación de servicios y la profesionalización de los gerentes y planificadores sanitarios. La formación de recursos humanos debe ser amplia y abarcar desde la formación de grado - donde los estudiantes de medicina y de enfermería deban rotar por centros de salud y hospitales en actividades prácticas y curriculares, hasta los programas de educación médica de

posgrado. En este último caso habría que implementar la especialidad de "medicina de familia y comunitaria" (por tratarse del profesional aglutinador, con la visión global del paciente y de su tratamiento).

Impulsar las funciones docente e investigadora (además de la función asistencial), las cuales deben coexistir en los centros de salud y hospitales. Un componente clave en la formación de recursos humanos de calidad y en el establecimiento de programas de grado y posgrado es la participación de las universidades. Es preciso estimular tal participación, creando polos de capacitación, formación y educación continuada, y colaborando en la formulación y aplicación de protocolos de actuación y derivación comunes entre la atención primaria y especializada.

Institucionalizar la figura del médico consultor especialista o responsable de determinados programas y grupos poblacionales establecidos en función del mapa de riesgo, como "puente" entre el hospital y la atención primaria. Este profesional puede ayudar al mejor entendimiento entre ambos niveles, en la línea de la integración bidireccional.

Construir alianzas estratégicas entre las partes del sistema sanitario y los servicios sociales, que proporcionen una mayor convergencia de las políticas sanitarias y las sociales en beneficio del paciente, superando la siempre presente provisión dicotómica entre los diferentes servicios y profesionales que participan en el tratamiento.

***SIIC: ¿Qué otros grupos con necesidades especiales, que actualmente no acceden a la internación domiciliaria, podrían beneficiarse con este servicio? ¿Qué consideraciones deberían hacerse para su implementación?***

R.M.M.C.: Como regla general, la decisión de ingresar un paciente en el programa de hospitalización domiciliaria, además de basarse en el cumplimiento de algunos requisitos, se adopta en consonancia con dos grandes modelos.

Un primer modelo está determinado por la procedencia de los pacientes, donde se incluyen aquellos grupos de pacientes que tienen la posibilidad de ser dados de alta tras un período de hospitalización convencional de corta duración, seguido por una hospitalización domiciliaria y posteriormente un alta definitiva. Dentro de este grupo figuran, por ejemplo, los pacientes de intervenciones quirúrgicas traumatológicas o digestivas.

Un segundo modelo, agrupa a los pacientes que provienen de la comunidad y que, si no existiese el servicio de hospitalización domiciliaria, serían ingresados en el hospital tradicional. Incluye, por ejemplo, pacientes afectados por neumonías o accidentes cerebrovasculares. Según este modelo, el procedimiento más adecuado para que se ingrese el paciente en hospitalización domiciliaria, debería seguir el siguiente orden: domicilio, médico de familia (o servicio de urgencia), admisión en hospitalización domiciliaria, alta definitiva o referencia al médico de familia (atención primaria).

Sin embargo, si bien en principio no debería haber una lista previa de perfiles y diagnósticos de pacientes candidatos a ser ingresados en una unidad de hospitalización domiciliaria (lo más adecuado sería aplicar un criterio basado en las características epidemiológicas y sociodemográficas de la población de referencia y del hospital o centro de salud del área sanitaria), algunos estudios clasifican a los servicios de hospitalización domiciliaria según los trastornos más susceptibles de ser incluidos en estos tipos de programas. Según la bibliografía, los pacientes más frecuentes en hospitalización domiciliaria son los pacientes con situaciones agudas (enfermedades infecciosas, neumonías, pielonefritis, aplasias tras la quimioterapia y antibioticoterapia domiciliaria por vía intravenosa, enfermedades vasculares, enfermedades neurológicas, pacientes con nutrición parenteral y ventilación mecánica a domicilio); los pacientes con procesos crónicos reagudizados (EPOC, cardiopatías, hepatopatías crónicas, sida, cirrosis hepática, neoplasias y enfermedades terminales); y los pacientes con procesos quirúrgicos (posoperatorio inmediato de cirugía menor y media, posoperatorio tardío y complicaciones de cirugía mayor, posoperatorio de cirugía traumatológica y ortopédica, y el tratamiento de grandes escaras y úlceras cutáneas).

*Las observaciones de la doctora Minardi Mitre Cotta muestran que la internación domiciliaria es una opción válida y conveniente, tanto para el paciente anciano como para aquel afectado por patologías crónicas o discapacitantes.*