

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

21
21

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL " DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO "

DETERMINACION DE HEMOGLOBINA
GLUCOSILADA EN PACIENTES DIABETICOS TIPO
I Y TIPO II DE LA CONSULTA EXTERNA DEL
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL
GENERAL " DR DARIO FERNANDEZ FIERRO "
ISSSTE.

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
E S P E C I A L I S T A E N :
M E D I C I N A I N T E R N A
P R E S E N T A ,
DR. AGUSTIN JAIME CHAVEZ PEREZ



ASESOR DE TESIS

DR. MARIO COLINABARRANCO GONZALEZ

MEXICO, D.F.,

ISSSTE
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

NOVIEMBRE 1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DETERMINACION DE HEMOGLOBINA GLICOSADA EN PACIENTES DIABETICOS
TIPO I Y TIPO II DE LA CONSULTA EXTERNA DEL SERVICIO DE MEDICINA
INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL "DR. BARGO SERRANO" 95550E.

DR. AGUSTIN JARME CHAVEZ PEREZ.
RESIDENTE DE 1er. AÑO DEL CURSO DE ESPECIALIDAD
DE MEDICINA INTERNA.

DR. MARCO JULIO REYNOSO MORENO.
PROP. 3er. AÑO DEL CURSO DE POSGRADO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL "DR. BARGO SERRANO" 95550E.

DR. JOSE AGUSTIN HERNANDEZ USQUEZ.
COORDINADOR DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA.
HOSPITAL GENERAL "DR. BARGO SERRANO" 95550E.

DR. MARCO COLMANBARRANCO GONZALEZ.
SUBDIRECTOR MEDICO DEL HOSPITAL GENERAL.
"DR. BARGO SERRANO" 95550E.
ASESOR MEDICO.

DR. JOSE LUIS HERNANDEZ HERNANDEZ.
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.
HOSPITAL GENERAL "DR. BARGO SERRANO" 95550E.

COADYUDANTES EN LA INVESTIGACION.

**QUINACA : ANGEL RODRIGUEZ DURAN.
JEFE DE LABORATORIO DEL HOSPITAL GENERAL
"DR. DARDO BERNANDEZ BERRIO" ASSSJC.**

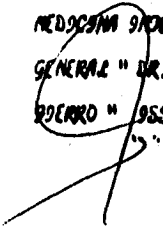
**QUINACA : JOSEFINA MEZA JAPSA.
LABORATORIO HOSPITAL GENERAL
"DR. DARDO BERNANDEZ BERRIO" ASSSJC.**

**DECANCO L. CARLOS CAMPOS RIVERA.
DECANCO LABORATORIOS QUINACA DEL HOSPITAL
GENERAL "DR. DARDO BERNANDEZ BERRIO" ASSSJC.**

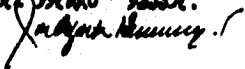
**DECANCA L. ADEBANA ORTEGA ARROYO.
DECANCA LABORATORIOS QUINACA DEL HOSPITAL
GENERAL "DR. DARDO BERNANDEZ BERRIO" ASSSJC.**

DR. MARCO JULIO REYNOSO MARECO.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
MEDICINA INTERNA. HOSPITAL
GENERAL " DR. DARSO SERRANDEZ
SANCHEZ " ISSSTE.



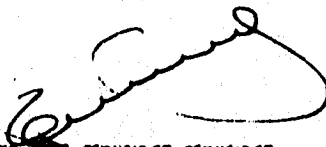
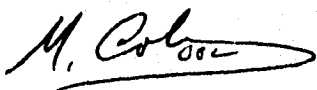
DR. JOSE AGUSTIN HERNANDEZ USQUEL.
COORDINADOR DE MEDICINA INTERNA.
HOSPITAL GENERAL " DR. DARSO
SERRANDEZ SANCHEZ " ISSSTE.



DR. MARCO COLIMBARRANCO GONZALEZ.

SUBDIRECTOR MEDICO DEL HOSPITAL
GENERAL " DR. DARSO SERRANDEZ
SANCHEZ " ISSSTE.

ASESOR MEDICO.



DR. JOSE LUIS SERRANIDEZ SERRANIDEZ.
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION. HOSPITAL GENERAL
" DR. DARSO SERRANDEZ SANCHEZ " .
ISSSTE.

I. S. S. T. E.
SUBDIRECCION MEDICA
HOSPITAL GENERAL

★ NOV. 10 1995 ★

Dr. Darío Fernández F.
JEFATURA DE ENSEÑANZA

*Con toda alegría y reconocimiento
para el espacio Aecisol, con quien
he compartido momentos felices y
difíciles, apoyándose siempre y
colaborando para la realización
de este trabajo de tesis.*

*A mis padres y hermanos quienes en
todo momento se han apoyado para
subir otro peldaño de la escalera
al día, que en este momento termino
de escalar.*

*A mis profesoras, compañeros y
amigos que en todo momento de
esta etapa se han dado aliento,
seguridad, ánimo y fortaleza para
culminar esta etapa de mi vida.*

SUMARIO.

Summary.....	1
Resumen.....	2
Introducción.....	4
Justificación.....	11
Hipótesis.....	12
Objetivos.....	13
Materiales y Métodos.....	14
Hoja de Recolección de datos.....	15
Forma de Reporte de Hb A1c.....	16
Resultado de Hb A1c normal.....	17
Resultado de Hb A1c con buen control.....	18
Resultado de Hb A1c descontrolado.....	19
Resultados y análisis.....	20
Gráfica 1.....	21
Tabla por edad y sexo.....	22
Tabla por tipo de Diabetes.....	23
Gráfica 2.....	24
Tabla de buen control y descontrol metabólico.....	25
Gráfica 3.....	26
Tabla por sexo y control metabólico.....	27
Gráfica 4.....	28
Tabla de pacientes con descontrol metabólico.....	29
Tabla de pacientes con buen control metabólico.....	31
Tabla comparativa de pacientes descontrolados.....	33
Tabla comparativa de pacientes controlados.....	35
Conclusiones.....	36
Bibliografía.....	38

SUMMARY.

In order to assess the prognostic value of the serial determination of --
Glycosylated Hemoglobin in a diabetic population, a prospective, open and -
longitudinal study was done in the diabetic population of the out patient -
Service of the General Hospital "Dr. Darío Fernández Piasso", SSSSC, ---
during the year of 1995.

30 patients were studied, 66.6% were type II diabetic and 56.6% females -
age range 30-50 years.

The results showed that 86.7% were in metabolic control and the impact of
on of the Glycosylated Hemoglobin is emphasized.

RESUMEN.

Se realizó protocolo de investigación básica, exploratoria, clínica --
longitudinal, prospectivo y abierto.

Se realizó a pacientes diabéticos tipo I y tipo II, atendidos en la con-
sulta externa de Medicina Interna del Hospital General "DR. DARÍO SERRANO"
99555X, que no presentaban datos clínicos de infección del cone --
complicaciones tardías de Diabetes Mellitus; se les realizó determinaciones
de Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c).

Los pacientes fueron estudiados del mes de junio al mes de octubre, en el --
año 1995.

Se revisaron expedientes clínicos para conocer las cifras de glicemia -
del cone los resultados de técnicas de autocontrol de dos meses anteriores -
para relacionarlos con el resultado de Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c) y -
realizar ajustes de lo que esto ocasionando el descontrol metabólico y tomar
otra determinación a los dos meses posteriores para conocer el cambio des-
pués del tratamiento de la causa que originó el descontrol.

El estudio se realizó en 33 pacientes, de los cuales 3 se excluyeron por
no tener dos determinaciones de Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c); de los --
restantes; 10 pertenecían a Diabetes Mellitus Insulina-dependiente ---
(DMID), 33.6%; y 20 a Diabetes Mellitus No Insulina-dependiente (DMND), -
66.6%; todos tratados con insulina intermedia (NPH).

El estudio se realizó el ayer, encontrando 13 pacientes del sexo masculino
no este es 41.6% y 17 pacientes del sexo femenino, 56.6%; con un rango de -
edad de 18 a 51 años, con promedio de 30 a 50 años.

Como resultado de la primera determinación se encontró que 33.3% (12 pa-

cientes) se encontraban con descontrol metabólico y 66.7% (18 pacientes) -- estaban dentro del rango de control metabólico adecuado.

Encontrándose como causa de descontrol infecciones y transgresión dietética y medicamentosa; las cuales recibieron tratamiento específico; y posteriormente se realizó nueva determinación de Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c) a los dos meses; lográndose un control metabólico en un 77.4%.

Se confirmó que en este estudio los valores de glicemia sérica, capilar -- y valores de Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c), con directamente proporcionales; comparando la glicemia sérica y capilar de dos meses antes, a la determinación de Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c). Ya que como se expresa en la tesis y en otros estudios; la determinación de Hemoglobina Glucosilada -- (Hb A1c), no es un parámetro que detecta el descontrol agudo; pero sí detecta el control en forma retrospectiva y correlaciona los resultados de la glicemia capilar y sérica.

INTRODUCCION.

La valoración del grado de control metabólico en el paciente con Diabetes Mellitus, es una necesidad para poder garantizar la seguridad y calidad de vida del paciente diabético.

En la pasada década la investigación clínica proporcionó los mayores avances, en relación al control metabólico; incluyendo el desarrollo y perfeccionamiento de métodos para poder realizar el autocontrol de glucemia, así como técnicas para determinar retrospectivamente el grado de control glucémico, mediante la valoración de Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c).

La determinación de una de las fracciones de la hemoglobina que tiene la capacidad de glucosilarse; (es una a la glucosa en forma irreversible); permite valorar la concentración media de glucosa con carácter retrospectivo - en aumento en el paciente diabético es proporcional a la concentración media de glucosa de los dos a tres meses precedentes.

Hay que insistir que la determinación de Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c) no es un método que permita valores exactos en forma aguda en casos de descontrol metabólico; esta determinación nos permite identificar a aquellos pacientes que presentan un descontrol metabólico desde hace dos o tres meses precedentes a la realización de la Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c), y así determinar si este descontrol es debido a alguna transgresión diabética, alteración en las técnicas de autocontrol o si el paciente no está siguiendo el tratamiento indicado.

Por lo tanto es importante hacer hincapié que la determinación de glucemia por laboratorio así como las técnicas de autocontrol con los parámetros utilizados para modificar el tratamiento del paciente diabético en forma -

aguda.

La determinación de Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c), nos proporciona de una manera objetiva la información, del valor de la concentración media de glucosa en forma retrospectiva, con las siguientes características:

- Determina los valores medios de glucosa en forma retrospectiva, abarcando un período de dos a tres meses precedentes a la determinación.
- La información que proporciona esta determinación no es obtenida con otros marcadores de control metabólico.
- Existen diferentes técnicas para su determinación, y cada una de ellas - diferentes fracciones de beta pancreato. Esto implica que cada laboratorio determine sus propios valores de normalidad.
- Hay determinadas situaciones que interfieren en su determinación como por ejemplo: Hemoglobinopatías, insuficiencia renal, etc.
- Es un buen parámetro para evaluar los perfiles glucémicos que padece el propio paciente y una discrepancia en los resultados sugiere una mala técnica, en la práctica del autocontrol capilar o falsedad de los resultados.
- La frecuencia en su determinación es variable; si bien tres o cuatro determinaciones al año suelen ser suficientes para llevar el control y complementar los resultados obtenidos con los perfiles glucémicos.
- La determinación de Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c) efectuada cada dos o tres meses ayuda a identificar a aquellos pacientes con mal control metabólico habitual; y poder determinar la causa del descontrol e intervenir con el tratamiento específico para evitar situaciones que puedan requerir hospitalización por mal control metabólico.

En 1958 se informó sobre una reducida fracción de hemoglobina que ----
elula antes que la fracción principal de hemoglobina (Hb A). En la electro-
foresis de intercambio catiónico, a pH neutro, tenía pocas cargas positi-
vas, por lo que se desplazaba hacia el ánodo con una rapidez que la hemo-
globina (Hb A); al ser colocada en un campo eléctrico y fue llamada hemo-
globina "abida"; los análisis bioquímicos demostraban que la hemoglobina -
"abida" tenía una composición de aminoácidos idéntica a la hemoglobina -
humana (Hb A), pero contenía glucosa en la valina NH₂ terminal de las cade-
nas beta. (1, 9)

La glucosilhemoglobina (hemoglobina abida Hb A₁); esta compuesta por:

- Hemoglobina A_{1a} ;
- Hemoglobina A_{1b} y
- Hemoglobina A_{1c} ;

según el orden de elución por cromatografía de intercambio catiónico. -

Entre ellas la mejor decarita es la Hemoglobina A_{1a}.

La glucosilación de la hemoglobina "A", produce hemoglobina "A_{1a}", en -
dos fases:

- 1.- La condensación reversible del grupo carbonilo de glucosa y el grupo --
amino de la valina NH₂ terminal de la cadena beta de la hemoglobina ; -
forma una aldimina lábil a base de SCHIFF.
- 2.- Algunos de los productos sufren una recondensación Amadori y forman ---
una catonina estable, "hemoglobina glucosilada" (Hb A_{1a}). (9)

El método de electroforesis para Hemoglobina glucosilada (Hb A_{1a}) ; --
Distanc, se utiliza para la determinación cuantitativa de hemoglobina glu-
cosilada humana, en hemolizados de sangre entera utilizando gales de agar-

se con *capbn* ácido, con el sistema de electroforesis Paragon Beckman. Las mediciones de hemoglobina glucosilada se emplean para monitorizar --- el control a largo plazo de la glucosa sanguínea en personas con Diabetes - Mellitus.

La muestra de elección para la investigación rutinaria de la hemoglobi- na glucosilada es un hemolizado de sangre entera. (1,9). Para este test -- se precisan por lo menos 20ul de sangre venosa. La sangre debe ser recogida estrictamente por punción venosa, en un tubo tratado con anticoagulante - (EDTA); y ser mezclada cuidadosamente. Si se conserva entre 20°C y 8°C, la - sangre es estable durante un máximo de 7 días y es adecuada para la prepara- ción del hemolizado. (2).

Los valores de hemoglobina glucosilada se reportan en porcentajes (1) y este depende de la técnica y del laboratorio.

En el Hospital General "DR. DARDO SERRANDEZ SUAREZ", SSSSE; se realiza- rá con estuche Diastec sa. de electroforesis P/N 440200, glucos hemoglobina. - Se considera que la hemoglobina glucosilada constituye aproximadamente en- tre 1% al 6% de la concentración total de hemoglobina en el individuo nor- mal; y la cifra puede aumentar hasta el 15% o más. En pacientes diabéticos con buen control metabólico debe considerarse menor del 10%. (1).

La determinación de hemoglobina glucosilada se utiliza para valores a -- largo plazo y corroborar la presencia de las autoantodeterminaciones de glucos- a en los pacientes diabéticos. (6).

En múltiples estudios se ha utilizado la determinación de hemoglobina -- glucosilada como parámetro fidedigno para el control metabólico de pacien- tes diabéticos y así mismo al encontrarse las cifras dentro del parámetro -- de buen control metabólico se ha utilizado como parámetro para disminuir --

la incidencia de infecciones y rechazo a prótesis. (2).

También se utiliza en determinación como predictor de incidencia y progresión de la retinopatía diabética; dependiendo del buen o mal control. (3).

Esta describe que el aumento de la Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c) es inversamente proporcional a la velocidad de conducción del nervio péneo. (5).

Al caso anexo al tiempo de evolución de la Diabetes, en la evolución de la nefropatía diabética; en la cual se considera que la evolución disminuye cuando el valor de la Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c), es menor del 10% - (8,10).

El porcentaje de Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c) en cada glóbulo rojo - está en función de la edad de la célula y de los niveles de glucosa en sangre a los que la célula ha estado expuesta.

Estudios realizados indican que la Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c) refleja la concentración media de glucosa en sangre durante los sesenta o noventa días precedentes en base a un promedio de vida de la célula de unos - 120 días. (1).

Los niveles de glucosilación se producen en forma lenta, continua y casi irreversible a lo largo de todo el ciclo vital de los glóbulos rojos.

En aquellas condiciones patológicas en donde la supervivencia de los glóbulos rojos es menor; por ejemplo en la anemia hemolítica, está más bajo el nivel de Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c). Mientras que en situaciones de incremento del ciclo celular; ejemplos politemia, y la post-esplenectomía el nivel de la Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c) aumenta.

Todo el proceso de conversión de la hemoglobina humana (Hb A) a hemoglobina glucosilada (Hb A1c), depende de la concentración de glucosa en sangre

Dado que el periodo de vida del glóbulo rojo es de sesenta días, la medición de la Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c) puede reflejar la concentración media diaria de glucosa en sangre durante los dos meses precedentes.

No obstante la adición de sustancias a la hemoglobina; como las halladas en casos de diabetes e metabólicas, envenenamiento por plomo, uremia y alcoholismo; pueden interferir en la medición de la glucosihemoglobina. Como es el caso de la Hemoglobina Humana (Hb A), está compuesta por Hb A1a, Hb A1b y --- Hb A1c; las dos primeras resultan ser afectadas por la interferencia de las sustancias mencionadas anteriormente; que la hemoglobina glucosilada (Hb - A1c); por lo que se recomienda que en los ensayos se cuantifique la Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c) en lugar de la hemoglobina humana total (Hb A); - para la monitorización de los niveles de glucosa en sangre.

Existen limitaciones técnicas de la determinación de Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c), dentro de las cuales están aquellas en las que existe una duración anormal de la vida de los glóbulos rojos, como se ve en las anemias hemolíticas, la policitemia, la hemoglobina ⁵⁵ o la post-transfusión; estas pueden afectar a la recuperación de la Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c (1,4,7).

Los porcentajes de la glucosihemoglobina pueden seguir utilizándose para monitorizar a dichos pacientes. No obstante los valores deben ser comparados con muestras previas del propio paciente y no con los valores publicados.

Las muestras que no hayan sido adecuadamente conservadas a una temperatura de 2°C a 8°C, pueden dar una Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c) falsamente elevada debido a la continua absorción de glucosa por los glóbulos rojos. Los gases no conservados en posición horizontal pueden producir acetos

electroforéticos alélicos.

Variantes de la hemoglobina distintas de la hemoglobina fetal (Hb F), la hemoglobina ^MS^H, y la hemoglobina ^MC^H, pueden presentar picos que interfieren y necesitan ser interpretados por otros medios.

Niveles de hemoglobina fetal (Hb F), de hasta un 7% no afectan a los resultados del test; porque la hemoglobina fetal se descompone totalmente. La resolución del pico de hemoglobina glucosilada (Hb A1c), puede verse --- afectada a niveles superiores del 7% de hemoglobina fetal (Hb F); a causa del aumento del tamaño del pico de la hemoglobina fetal, y puede producir un descenso en el porcentaje de hemoglobina glucosilada aparente.

Si la glucosihemoglobina lábil es causa de preocupación, está puede ser eliminada por incubación a un pH de 5, durante 15 minutos, a 37°C.

La limpieza inadecuada de la cara posterior del gel antes de realizar la lectura densitométrica, puede provocar un incremento del fondo, que interfiere con la cuantificación de la hemoglobina glucosilada.

JUSTIFICACION.

La determinación de Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c) en los pacientes diabéticos reporta la concentración media de glucosa; y nos indica el control metabólico en forma retrospectiva; proporcionándonos información relacionada con alguna alteración, que nos obligará a realizar un estudio más a fondo del paciente, logrando un mejor control del mismo; y en caso necesario modificar dieta, o bien si el control terapéutico necesita algún ajuste o si existe alguna alteración en las técnicas de autocontrol.

Mediante la determinación de Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c) se puede obtener un mejor control del paciente diabético; ya que permite conocer el estado de control metabólico del paciente dos veces anteriores a la fecha en que se realiza la determinación; lo cual nos proporciona una disminución en la incidencia de infecciones.

Al mismo tiempo logrando un buen control mediante la determinación de Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c), se reduce la presencia de complicaciones tardías propias del padecimiento; logrando con todo esto una disminución en los ingresos hospitalarios debidos a un descontrol metabólico; obteniendo una mejor calidad de vida para el paciente diabético.

RESUMEN.

La determinación de Hemoglobina glicosilada, (Hb A1c), es el estándar - de oro para determinar el control metabólico del paciente diabético en forma retrospectiva.

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

Conocer el control metabólico de los pacientes diabéticos de la consulta externa de Medicina Interna, del Hospital General "DR. DARJO SERRANO" ---
996000 9555X.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Conocer el control metabólico de los pacientes diabéticos sin presencia de datos de infección; que no presenten insuficiencia renal; que ---
acudan a la consulta externa del Hospital General "DR. DARJO SERRANO" 996-
000 9555X, de Medicina Interna.

Evaluar la utilidad de los métodos de autocontrol, que realice el pacien-
te diabético.

En casos de descontrol metabólico, determinar cuáles son las principales
causas para que esté así.

Comparar los resultados de Hemoglobina Glucosilada, con los resultados de
glucemia capilar y glucemia capilar (resultado de ésta reactiva); para deter-
minar si existe relación entre estos resultados; y que factores pueden al-
terarlos.

OBJETIVO Y MÉTODOS.

Se realizó estudio prospectivo, longitudinal, exploratorio, abierto; durante cinco meses; que abarcaba de junio a octubre de 1995. La población estudiada fueron pacientes de la consulta externa de Medicina Interna del Hospital General "DR. DARSO SERRAÑEZ SERRA", 95557E; que son portadores de Diabetes Mellitus tipo I y tipo II; que no presentaron datos clínicos de infección, así como tampoco presentaron complicaciones tardías de Diabetes Mellitus.

Los criterios de exclusión fueron:

- Presentar insuficiencia renal.
- Hemoglobinopatías.
- Presencia de infección aguda.
- Complicación tardía de Diabetes Mellitus.

Se realizó determinación de hemoglobina glucosilada en el laboratorio del Hospital, con técnica Diatesa cm. de electroforesis p/N 446200 glucosaminoglucosaminas. Considerando como valores normales de 5% al 8%.

Se revisaron expedientes clínicos para conocer los resultados de glicemia ayuno y glicemia capilar de dos meses anteriores a la determinación de hemoglobina glucosilada (Hb A1c) para poder comparar las tres determinaciones.

En caso de descontrol se determinó que la causa fue principalmente infecciosa, se le dio tratamiento específico; y se realizó nueva determinación de hemoglobina glucosilada (Hb A1c) para valoración del estado de control del paciente post-tratamiento, encontrándose ya en rangos de buen control metabólico.

HOSPITAL GENERAL "DR. DARDO SERRANDEZ GERRERO" ISSJE.

PROTICOLO : MENOGLOBINA GLUCOSADA.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

DATOS GENERALES:

NOMBRE: _____ NO. EXP. _____
SERUCO: _____
EDAD: _____ SEXO: _____

ANTECEDENTES:

DESECCION DE D.M.: _____ AÑOS. TIPO: _____
COMPLICACIONES DIABETICAS: _____
TIPO: _____ CONTROL: _____
DIRECCION: _____ TIPO: _____
TIEMPO DE EVOLUCION: _____
TRATAMIENTO: _____
OTRA ENFERMEDAD: _____
TIPO: _____
TRATAMIENTO: _____

DETERMINACION:

GLUCOSA SERICA: 1o. _____ 2do. _____
GLUCOSA CAPILAR: 1o. _____ 2do. _____
MENOGLOBINA GLUCOSADA: 1o. _____ 2do. _____
EXAMEN GENERAL DE ORINA: _____
OTROS EXAMENES: _____
TRATAMIENTO DE LA DIABETES: _____
LABORO: _____
FECHA DE ELABORACION: _____

Hoja de soporte de resultado de Hemoglobina glucosilada en el Hospital --
General "Dr. Darío Fernández Fierro" del ISSSDF.

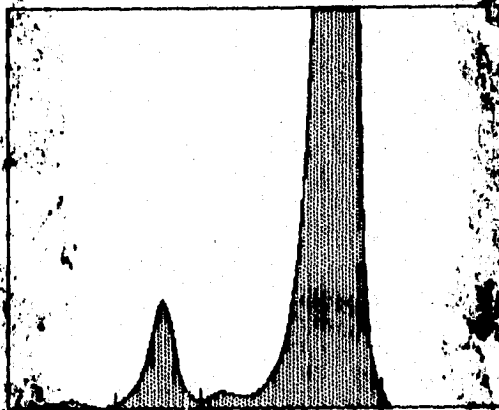
LABORATORIO CLINICO M.G. DR. DARIO FERNANDEZ F. I.S.S.S.T.E.	NOMBRE _____	NUMERO _____
	CUARTO _____	DIAGNOSTICO _____

<p align="center">DETERMINACION DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA.- (Hb A_{1-c})</p> <p>RESULTADO: _____ %</p> <p>VALOR DE REFERENCIA: 3% a 6%</p> <p>COMENTARIO: LA HEMOGLOBINA A_{1-c} ES ACEPTADA COMO UNA FORMA DE MEDIR EL CONTROL DE GLUCOSA A LARGO PLAZO, EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS, CONSITITUYE APROXIMADAMENTE 3-6% DE LA Hb EN EL INDIVIDUO NORMAL. EN EL PACIENTE MAL CONTROLADO PUEDE AUMENTAR HASTA 15%, CONTROLA REGIMEN DIETETICO Y EFICACIA DE TERAPIA.</p>
--

*Gráfica de Reporte del resultado de Hemoglobina Glicosilada (Hb A_{1c})
de un paciente normal.*

H.G. DR. DARIO FERNANDEZ F. ISSSTE
LABORATORIO CLINICO

Patient: 2016
Test: Hb A_{1c}, Sel 1 - 1 22-09-1995



Fraction	Rel%
1	4.9
2	95.1

Magnification : 500x

Comments:

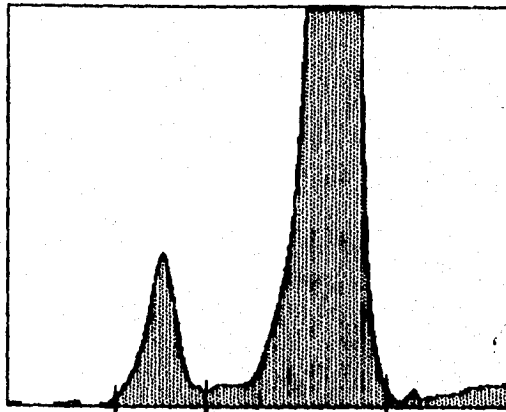
RECORDER NO. 44522

BECKMAN INSTRUMENTS, INC. BREA, CA. PRINTED

Gráfica de Reporte de resultado de Hemoglobina glucosilada (Hb A_{1c}) de --
paciente diabético con buen control metabólico.

H.G. DR. DARIO FERNANDEZ F. ESTE
LABORATORIO CLINICO

Patient: 2202
Test: Hb A_{1c} Gel 1 - 5 22-09-1995



Fraction	Rel%
1	7.1
2	92.9

Magnification : 500X

Comments:

S. INC. BREA CA.

PRINTED IN U.S.A.

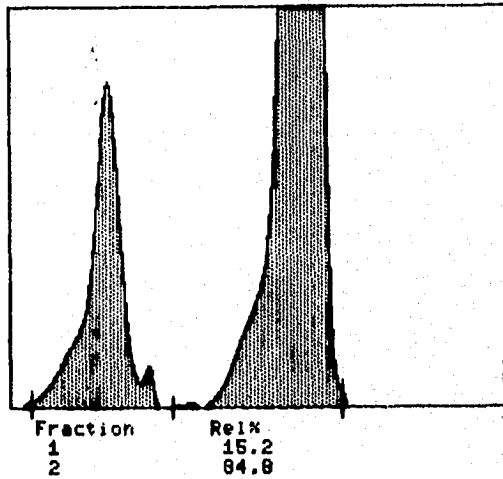
BECKMAN

REORDER NO. 445

Gráfico de reporte de resultado de Hemoglobina glicosilada (Hb A_{1c}) de paciente diabético descontrolado.

H.G. DR. DARIO FERNANDEZ F. ISSSTE
LABORATORIO CLINICO

Patient: 1136 11-IX-95
Test: Hb A_{1c} Gel 1 - 5 19-IX-95



Magnification : 500x

Comments:

UMENTS, INC. BREA, CA. PRINTED IN U.S.A.

BECKMAN REORDER:

RESUMENOS Y ANEXOS.

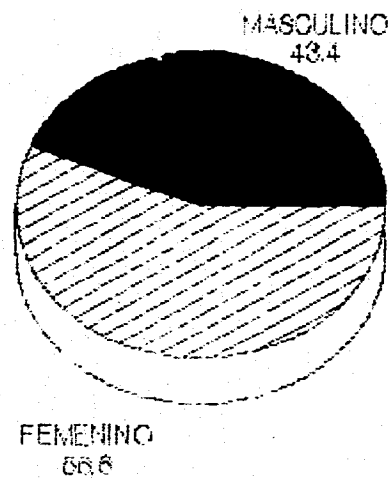
El presente estudio se realizó durante los meses de junio a octubre de 1995; el grupo de estudio fueron los pacientes diabéticos que acuden a consulta externa de Medicina Interna del Hospital General "DR. DARJO SERNANDEZ PERERO" SSSSE.

El grupo incluyó a pacientes diabéticos tipo I y tipo II; que no presentaran sintomatología clínica de infecciones; así como ausencia de datos de insuficiencia renal o hemoglobinopatías. Después de descartar a estos pacientes; la muestra se integro al azar, la muestra incluyó a treinta y tres pacientes, a los cuales se les realizó determinación de Hemoglobina glucosilada (Hb A1c). Posterior a la primera determinación se avisaron los expedientes clínicos para realizar la recolección de datos, para complementar el estudio, para ello se utilizo el formato de recolección de datos el cual se anexo.

Para poder realizar el estudio se requirió que los pacientes estudiados - tuvieran por lo menos dos determinaciones de Hemoglobina glucosilada (Hb A1c); este requisito solo lo cumplieron treinta pacientes; ya que los restantes solo se les realizó una determinación; por lo que sus resultados no se presentaron; y se manejó una muestra total de treinta pacientes.

El grupo estudiado incluyó a treinta pacientes (100%); de estos 17 pacientes pertenecen al sexo femenino, lo cual corresponde al 56.6%; y 13 pertenecen al sexo masculino; es decir 43.4%; para una mejor apreciación se muestra en la gráfica 1.

DISTRIBUCION POR SEXO EN PACIENTES DIABETICOS ESTUDIADOS



De los treinta pacientes estudiados, las edades varían de los 18 años a los 50 años y más; encontrando una frecuencia dentro de las edades de -- los 30 años a los 50 años.

A continuación se presentan en una tabla, así como la distribución por sexo de la población estudiada.

Tabla por edad y sexo.

Gpo. Edad	Femenino	Masculino	Total
18 - 25 años	1	2	3
26 - 30 años	2	0	2
31 - 35 años	2	1	3
36 - 40 años	2	3	5
41 - 45 años	5	3	8
46 - 50 años	4	3	7
50 años y más	1	1	2
Total	17	13	30

Al grupo de estudio se les dividió inicialmente en base al tipo de Diabetes Mellitus, encontrando que 10 pacientes pertenecen al grupo de Diabetes Mellitus Insulino-dependiente; lo cual corresponde a un 33.4%, mientras que 20 pertenecen al grupo de Diabetes Mellitus No Insulino-dependiente, que equivale a un 66.6%. Se muestra en la siguiente tabla. Ver gráfica 2.

Tabla por tipo de Diabetes Mellitus.

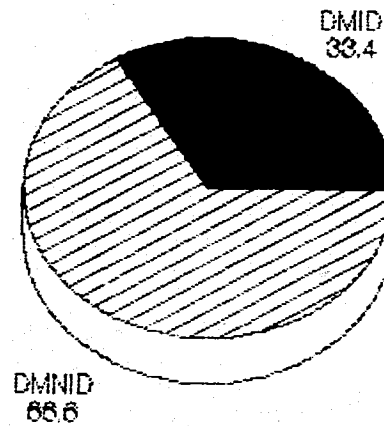
Tipo de D.M.	Núm.	%
Insulino - Dependiente	10	33.4
No Insulino-Dependiente	20	66.6
Total	30	100.0

En cuanto a la distribución por sexo encontramos un ligero predominio del sexo femenino, aunque no es muy significativo; donde observamos una mayor diferencia es en el tipo de pacientes diabéticos que predominan; donde tenemos un mayor porcentaje de paciente con Diabetes Mellitus No Insulino-dependiente, esto pudiera deberse a que la población que acude al servicio de Medicina Interna son personas adultas.

Cabe hacer mención que todo el grupo estudiado está bajo tratamiento con insulina NPH; por lo que debemos aclarar que aunque tenemos un 66.6% de pacientes diabéticos No Insulino-dependiente, ellos recibieron tratamiento con dosis orales de hipoglucemiantes orales sin lograr un control adecuado por lo que se les inició tratamiento con insulina NPH.

De los treinta pacientes estudiados, después de la primera determinación

DISTRIBUCION POR TIPO DE DIABETES MELLITUS



GRAFICA 2

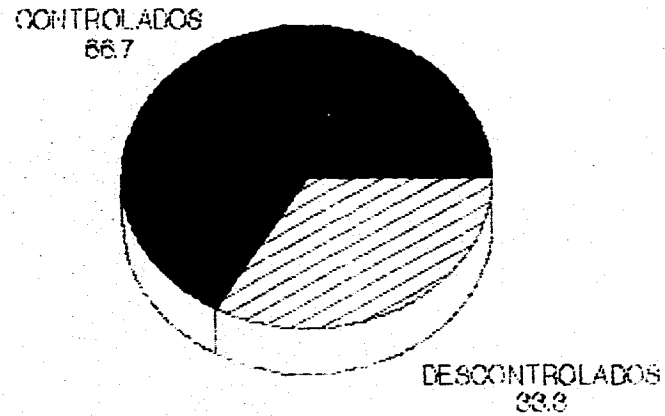
de Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c), se formaron dos grupos; el grupo de --
 pacientes con buen control metabólico y el grupo de pacientes con descontrol
 metabólico; esto en base a los rangos de porcentaje de Hemoglobina Glucosi-
 lada (Hb A1c) de buen control metabólico que da el laboratorio del Hospital
 General "DR. DARSO FERNANDEZ PERRO" SSSSE; el cual es de 7% al 6%.

Dentro del grupo de buen control metabólico se encontraron 18 pacientes
 esto es un 66,7%; los valores reportados de Hemoglobina Glucosilada (Hb --
 A1c) fueron dentro de los rangos de 2,6% al 6%. En cuanto al grupo con des-
 control metabólico se encontraron 12 pacientes, que correspondió a un 33,3%
 los porcentajes de Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c), reportados variaron --
 del 9% hasta el 15,2%. Se muestran los resultados en la siguiente tabla. --
 Ver gráfica 3.

Tabla por Control Metabólico.

Grupo	Num.	%
Controlados	18	66,7
Descontrolados	12	33,3
Total	30	100,0

DISTRIBUCION DE PACIENTES POR CONTROL METABOLICO

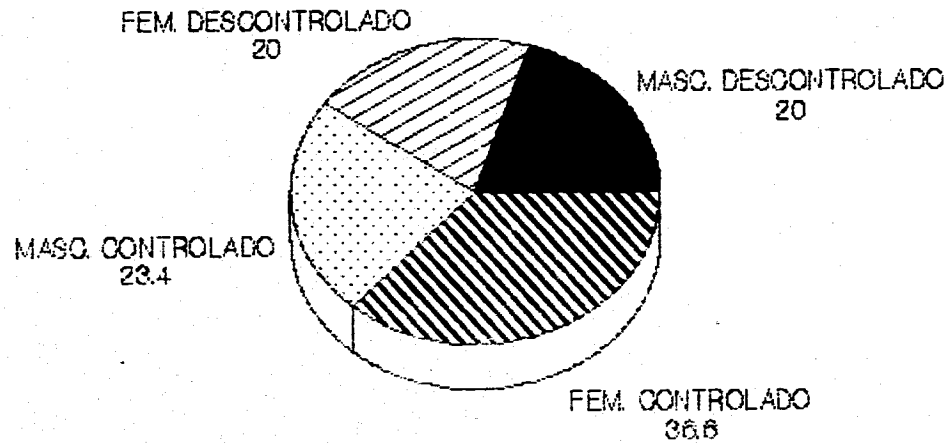


Después de obtener los resultados anteriores; se volvieron a clasificar -
 pero ahora en base al sexo, y al buen control metabólico; donde se encuentran
 que pacientes con buen control metabólico, 11 pertenecen al sexo femenino -
 esto es un 36.6%; y 7 pacientes del sexo masculino, esto es 21.4%. Mientras
 que en el grupo con descontrol metabólico se encuentran 6 pacientes del --
 sexo femenino y 6 del sexo masculino; esto es 20% para cada sexo. --
 Los resultados se muestran en la siguiente tabla para una mejor aprecia-
 ción. Ver gráfica 4.

Tabla por sexo y por control metabólico.

Grupo	F.M.	%	MASC.	%	Total	%
Controlados	11	36.6	7	21.4	18	60
Descontrolados	6	20.0	6	20.0	12	40
Total	17	56.6	13	43.4	30	100

DISTRIBUCION POR SEXO Y CONTROL METABOLICO



Después de la determinación de Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c), se recogen los resultados de glicemia sérica y capilar de cada uno de los pacientes, para poder establecer una relación entre ellas de acuerdo al paciente al cual se le realizaron, y poder realizar una comparación entre ellos. Para que resulte más objetivo se presentan los resultados en tabla, así como se presenta si se reportó un EGO patológico, datos de infección respiratoria o transgresión dietética.

TABLA DEL GRUPO CON DESCONTROL METABOLICO.

No. Paciente	Hb A1c %	Glicemia Sérica	Glicemia Capilar	EGO Pató.	Infecc. Resp.	Transgresión Dietética
1	9	130	130	No	No	Si
2	10	130	130	No	Si	Si
3	10.5	299	175	Si	No	No
4	11.1	300	250	Si	No	Si
5	14.1	350	250	Si	No	Si
6	11.2	109	130	No	No	Si
7	12.2	140	180	No	Si	Si
8	15.2	385	250	Si	No	Si
9	12	298	175	Si	Si	No
10	11.5	150	130	No	No	No
11	10.9	280	250	Si	No	No
12	9.5	145	175	No	Si	No

Dentro de la tabla de pacientes con descontrol metabólico; los porcentajes de Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c), oscilan entre el 9% al 15.3%, la mayoría coincide con los resultados de glicemia sérica elevada, al igual -- que la glicemia capilar; en la mayoría de los casos se observa que existen datos de infección de vías urinarias, basados en el examen general de orina patológico, aunque el paciente no refiere sintomatología; encontrando 6 pacientes con estos datos; lo cual nos explicaría el descontrol metabólico -- que presenta el paciente. Se encuentran cuatro pacientes con datos de infección de vías respiratorias, como causa de descontrol; así como siete pacientes con transgresión diabética.

Llama la atención que de estos 12 pacientes, en 5 de ellos la Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c) reportada es un porcentaje elevado, mientras que la glicemia sérica reportada se encuentra en límites casi de buen control metabólico, por lo que se realizó en estos pacientes una investigación más a fondo, buscando la causa de que no existiera relación en estos resultados encontrando que la mayoría no seguían adecuadamente su dieta, o no llevaban el tratamiento en la forma indicada; así no que solo seguían el régimen impuesto tanto en dieta como en tratamiento unos días o unas semanas antes -- de su próxima cita con el médico, por lo que la glicemia sérica reportada -- eran resultados casi en límites de buen control; mientras que la Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c), nos reporta un porcentaje elevado, siendo más fidedigno este resultado; ya que es más difícil que se altere. Aquí observamos la gran utilidad de la determinación de Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c) -- ya que es importante la detección de este grupo de pacientes, los cuales -- por no presentar signos y síntomas importantes de su enfermedad no siguen

TABLA DEL GRUPO CON BUEN CONTROL METABOLICO.

No. Paciente	Nº Ate	Glicemia Sérica	Glicemia Capilar	EGD Pató. Resp.	Infec. Distóica	Transmisión
1	6	130	130	No	No	No
2	3.6	180	120	No	No	Si
3	2.6	120	90	No	No	No
4	5	190	175	Si	No	No
5	6	135	90	No	No	No
6	3.8	120	130	No	No	No
7	4.4	129	90	No	No	No
8	5.9	190	175	Si	No	Si
9	3.0	125	90	No	No	No
10	5.3	120	90	No	No	No
11	4.0	119	130	No	No	No
12	5.0	130	90	No	No	No
13	4.5	130	130	No	No	No
14	5.5	131	130	No	No	No
15	4.5	130	175	No	No	No
16	5.9	132	120	No	No	No
17	6	130	130	No	No	No
18	4	119	130	No	No	No

Las indicaciones que el médico prescribe; y aun por ello los candidatos -- ideales para presentar un descontrol metabólico más severo, el cual muy probablemente necesite manejo hospitalario; así mismo por tener descontrol -- metabólico durante los años que tiene de evolución su padecimiento, es factible que desarrollen más frecuente y más tempranamente las complicaciones tardías de la Diabetes Mellitus, tales como retinopatía diabética y la insuficiencia renal. Por lo que es ideal que al menos a los pacientes diabéticos se les realice dos o tres determinaciones al año para evaluar si han -- llevado adecuadamente el tratamiento; y sensibilizarlos de todas las complicaciones que implicaría el abandono de este.

Dentro del grupo de pacientes con buen control metabólico la Hemoglobina glucosilada (Hb A1c), reportada coincide con la glicemia sérica; observándose 3 pacientes en los cuales la glicemia sérica reportada es elevada, en estos pacientes se encontró G0 patológico y transgresión diabética, como consecuencia de esta elevación de la glicemia, lo cual nos representaría un descontrol en forma aguda; pero el control a largo plazo reportado por la Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c), es adecuado, por lo que solo con la consecuencia de lo que está causando la alteración el paciente continuará con un buen control metabólico. Así mismo hay un paciente en el cual la glicemia capilar reportada es elevada en comparación con los otros dos parámetros -- (15); esto lo podríamos explicar debido a que la glicemia capilar es una valoración más tanto subjetiva y va a depender de la persona que interprete el resultado por lo que el valor reportado lo tomaremos con reservas.

Después de determinar la causa de descontrol metabólico en los pacientes se dio tratamiento, se insistió en que continuaran con su dieta y que no --

abandonaron el tratamiento para su diabetes; se les realizó nueva determinación de Hemoglobina Glicosilada (Hb A1c), para establecer comparación entre la primera y la segunda, así como otras glicemias séricas; se muestran los resultados obtenidos en tablas.

TABLA DEL GRUPO CON DESCONTROL METABÓLICO.

No. Paciente.	Hb A1c % 1a.	Glicemia Sérica	Glicemia Capilar	Hb A1c % 2da.	Glicemia Sérica	Glicemia Capilar.
1	9	130	130	6	131	130
2	10	130	130	8	180	175
3	10.5	299	175	6.7	175	175
4	11.3	300	250	7	185	175
5	14.3	350	250	7.5	190	175
6	11.2	109	130	6.1	140	130
7	12.2	140	180	6.5	175	175
8	15.2	385	250	7	179	175
9	12	298	175	9	190	250
10	11.5	150	130	5.9	130	130
11	10.9	280	250	5.7	120	90
12	9.5	195	175	5	120	130

Dentro del grupo con descontrol metabólico, las determinaciones de Hemoglobina glucosilada (Hb A1c), posturas a tratamiento y/o observación de dieta, así como tratamiento a la infección que presentasen, encontramos que cuatro pacientes ya se encontraban en porcentajes de Hemoglobina glucosilada (Hb A1c) de buen control metabólico; otros tres pacientes ya se encuentran también cerca de estos rangos; el resto del grupo aún se reportan porcentajes elevados de Hemoglobina glucosilada (Hb A1c); aunque en comparación con los porcentajes de la primera determinación, los segundos son más bajos, ninguno rebasa el 10% de Hemoglobina glucosilada (Hb A1c).

De la tabla de pacientes con descontrol metabólico podemos decir que el tratamiento prescrito a cada paciente fue el adecuado, por lo que estos 12 pacientes esperamos que lleguen a rangos de buen control metabólico, ya que el menor cuatro de ellos ya lo están, y los otros se están acercando -- quizá se debe insistir en ellos en que sigan adecuadamente la dieta, ya que es una de las principales causas de descontrol.

De los pacientes con buen control metabólico, el resultado de la segunda determinación de Hemoglobina glucosilada (Hb A1c) también se encontró dentro del rango de buen control metabólico, existiendo pequeñas diferencias con la primera determinación, pero ninguna de ellas significativa.

Podemos decir que la Hemoglobina glucosilada (Hb A1c) es un elemento muy importante para lograr un excelente control metabólico en el paciente diabético ya que es difícil que se altere con solo unos días de dieta; ya que lo que nos reporta es la concentración de glucosa en sangre a la que ha estado expuesto el eritrocito, y nos reporta de manera más fidedigna la glucemia en forma retrospectiva, y la glucemia capilar nos reporta los niveles de glucosa de ese momento en que se determinó.

TABLA DEL GRUPO CON BUEN CONTROL METABOLICO.

No. Paciente.	Hb No % 1a.	Glicemia Serica	Glicemia Capilar	Hb No % 2da.	Glicemia Serica	Glicemia Capilar
1	6	130	130	5	120	130
2	3.6	180	120	4	120	130
3	2.6	120	90	3.4	119	90
4	5	190	175	5	120	90
5	6	135	90	4.4	122	90
6	3.8	120	130	3.9	125	130
7	4.4	129	90	4.6	127	90
8	5.9	190	175	5	130	130
9	3.0	125	90	3.6	129	130
10	5.3	120	90	5	130	130
11	4.0	119	130	4.3	124	90
12	5.0	130	90	4.7	127	90
13	4.5	130	130	3.9	125	90
14	5.5	131	130	5.1	128	130
15	4.5	130	175	4.1	125	130
16	5.9	132	130	5.2	123	90
17	6	130	130	3.5	118	90
18	4	119	130	2.9	112	90

CONCLUSIONES.

De los resultados obtenidos en este estudio podemos concluir, que pese a que la muestra no fue significativa estadísticamente, existe un buen control de los pacientes diabéticos; ya que se encontró buen control metabólico en más del 65% de los pacientes estudiados.

El parámetro estudiado en esta tesis es la Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c), la cual es el estándar de oro para determinar la concentración de glucosa en forma retrospectiva, reportando de una manera más fidedigna el control metabólico.

La Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c) determinada cada 2 a 3 meses ayuda al médico a identificar aquellos pacientes con mal control metabólico habitual y así poder prevenir situaciones que puedan requerir hospitalización por mal control metabólico.

La Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c) no es un método que nos permita valorar cambios agudos del control metabólico. La determinación de glicemia capilar y capilar, será el parámetro utilizado para modificar el tratamiento de una forma puntual.

La Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c) es un buen parámetro para validar los perfiles glucémicos que reporta el propio paciente, (tira reactiva); la glicemia capilar. Una discrepancia en los resultados sugiere una mala técnica en la periferia, falsedad de los resultados.

Es recomendable determinar rutinariamente la Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c) para conocer el control metabólico del paciente diabético ya que se ha utilizado como predictor de la aparición temprana de complicaciones tardías de la Diabetes Mellitus. Y al lograr disminuir este disminuyen las

asimismo los ingresos hospitalarios por complicaciones y descontrol metabólico; las cuales son causas de ingresos.

La determinación de Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c) puede dar resultados falsos positivos o falsos negativos; por alteraciones técnicas como es el caso de que las muestras no hayan sido conservadas adecuadamente a una temperatura de 2°C a 8°C; o bien por la presencia de padecimientos en los que se encuentra alterada la vida media de los eritrocitos, como es presente en la anemia hemolítica, policitemia, post-esplenectomía.

Dentro de las causas que originan resultados alterados de la Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c), en este estudio es el descontrol metabólico causado por Infecciones de vías urinarias, así como transgresión dietética y medicamentosa.

De los pacientes que se incluyeron en este estudio fueron seleccionados al azar; y todos los pacientes con Diabetes Mellitus tipo II, después de recibir tratamiento con hipoglucemiantes oral a dosis máximas y no logran su control metabólico se inició tratamiento con insulina intermedia.

La determinación de Hemoglobina Glucosilada (Hb A1c) es un parámetro recomendable, útil para el control metabólico de los pacientes diabéticos - por lo que se investigó el costo del estudio; encontrando que a nivel institucional es de \$865.00 y a nivel particular es de \$135.00; el beneficio para el paciente realizando 2 a 3 determinaciones el año, nos indica su control metabólico en forma retrospectiva y así conoceremos si requiere tratamiento específico o se encuentra bien controlado con lo que se disminuya los ingresos hospitalarios, los cuales son más costosos para la institución, o para el paciente si es hospitalizado en medio privado.

BIBLIOGRAPHIA.

- 1.- Nathan, D.N., et al., "THE CLINICAL INFORMATION VALUE OF THE GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN ASSAY"; *N.Eng.J. Med.* 310:341-346pp. 1984.
- 2.- Jay R. Bishop, et al., "USE OF GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN TO IDENTIFY DIA--
BETICS AT HIGH RISK FOR PERIPHEROPATHIC COMPLICATIONS"; *The Journal
of Urology.* 147:386-388pp 1992.
- 3.- Ronald Klein MD et al., "GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN PREDICTS THE INCIDENCE
AND PROGRESSION OF DIABETIC RETINOPATHY"; *JAMA* 260:2864-2871pp. 1988.
- 4.- Lassin M.L., Hodder M., et al., "EFFECT OF LONG-TERM MONITORING OF GLUCO--
SYLATED HEMOGLOBIN LEVELS ON INSULIN DEPENDENT DIABETES MELLITUS"; --
N.Engl.J. Med. 323:1021-1025pp. 1990.
- 5.- Catherine Allen, et al., "GLYCEMIC CONTROL AND PERIPHERAL NERVE CONDUCT--
TION IN CHILDREN AND YOUNG ADULTS AFTER 5-6 MO OF IDDM"; *Diabetes Care*
15:502-505. April 1992.
- 6.- Carlos Abalos, et al., "GLYCEMIC CONTROL AND COMPLICATIONS IN TYPE II -
DIABETES"; *Diabetes Care*; 15:1560-1570pp. November 1992.
- 7.- H. Peter Chao, et al., "GLUCOSE CONTROL AND THE RENAL AND RETINAL COMPLI--
CATIONS OF INSULIN DEPENDENT DIABETES"; *JAMA*, 261:1155-1160pp. 1989.
- 8.- Mogensen E.R. et al., "PREDICTING DIABETIC NEPHROPATHY IN TYPE I DIABE--
TES". *N.Engl.J. Med.* 26:311; 89-93pp. 1984.
- 9.- Menard L. et al., "QUANTITATIVE DETERMINATION OF GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN
BY AGAR GEL ELECTROPHORESIS". *Clin. Chem.* 1980; 26:1598-1602.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 10.- Andazaj S., et al., "GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN AND THE RISK OF MICRO-
ANGIOPATHY IN PATIENTS WITH INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS".-
N.Engl.J.Med. 1995; 332:1251-1255.
- 11.- Wozniak J.M., Manson J.E., et al., "GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN AND THE
RISK OF RETINOPATHY IN INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS". --
N.Engl.J.Med. 1995;332: 1305-1306.