

Monitoreo Continuo de glucosa

Editor: Daniel Cuevas Ramos

MONITOREO CONTINUO DE GLUCOSA - Editor: Daniel Cuevas Ramos

Medtronic

TU



Monitoreo Continuo de glucosa

Editor: Daniel Cuevas Ramos



Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



PERMANYER

www.permanyer.com

© 2019 Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com

© 2019 Permanyer México

Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
Tel.: (044) 55 2728 5183
mexico@permanyer.com



www.permanyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro

Edición impresa en México



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

ISBN: XXXXXXXXX

Ref.: 5163BX191

Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores lleven a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

Autores

Aili Lupita García Tuomola

*Departamento de Endocrinología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México, México*

Alicia Yépez-Rodríguez

*Servicio de Medicina Interna y
Endocrinología
Corporativo Hospital Satélite
Naucalpan de Juárez, Edo. de México,
México*

Daniel Cuevas Ramos

*Clínica de Neuroendocrinología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México, México*

Daniel Elías López

*Departamento de Endocrinología y
Metabolismo
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)
Eduardo Márquez-Rodríguez
Servicio de Endocrinología
Instituto Jalisciense de Metabolismo
Guadalajara, Jalisco, México*

Fátima M. Rodríguez Dávila

*Departamento de Endocrinología y
Metabolismo
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México, México*

Francisco J. Gómez Pérez

*Departamento de Endocrinología
y Metabolismo
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)
Ciudad de México, México*

Marcia Janneth Bermeo Cabrera

*Alta Especialidad en Obesidad y
Enfermedades Tiroideas
Hospital Universitario del Río
Cuenca, Ecuador*

M^a Elena Sainz de la Maza-Viadero

*Educadora en Diabetes
Clínica EnDi
Ciudad de México, México*

Mariana Galindo Guzmán

*Clínica de Microinfusoras
de Insulina y Monitoreo Continuo de
Glucosa (CLIBIM)
Subdirección de Medicina Interna
Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
(INCMNSZ)
Ciudad de México, México*

Miguel Ángel Gómez Sámano

*Departamento de Endocrinología
y Metabolismo
Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
(INCMNSZ)
Ciudad de México, México*

Mónica Gabriela Martínez Martínez

Licenciada en Nutrición
Especialista en Obesidad y
Comorbilidades
Maestra en Nutriología Aplicada
Educatra en Diabetes Certificada
Especialista Clínico | Medtronic
Ciudad de México, México

Paloma Almeda Valdés

Alta Especialidad en Diabetes y
Metabolismo
Departamento de Endocrinología y
Metabolismo
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México, México

Raquel Noemí Faradji-Hazán

Servicio de Endocrinología y Diabetes
Clínica EnDi
Centro Médico ABC
Ciudad de México, México

Roopa Mehta Pravin

Departamento de Endocrinología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México, México

Verónica Rubio Franco

Instituto Nacional De Ciencias Médicas Y
Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)
Psicología y Educación en Diabetes
Certificada
Ciudad de México, México

Abreviaturas

1,5-AG	1,5-anhidroglucitol
8-iso PGF₂α	isoprostaglandina 8 F ₂ α
AADE	<i>American Association of Diabetes Educators</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ADP	difosfato de adenosina
ATP	trifosfato de adenosina
CGM	monitoreo continuo de glucosa
CoA	coenzima A
CTOG	curva de tolerancia oral a la glucosa
CV	coeficiente de variación
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DE	desviación estándar
DG	diabetes gestacional
DHAP	dihidroxiacetona fosfato.
DM	diabetes <i>mellitus</i>
DM1	diabetes <i>mellitus</i> tipo 1
DM2	diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DPP4	dipeptidil peptidasa 4
eA1c	hemoglobina glicada estimada
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
G1P	glucosa-1-fosfato
G6P	glucosa-6-fosfato
G6PC	glucosa-6-fosfatasa
GA	glucosa en ayuno
GAA	glucosa de ayunas alterada
GLP-1	<i>glucagon like peptide 1</i>
HbA1	hemoglobina glicada
HbA1c	hemoglobina glucosilada
HC	hidrato de carbono
HCQ	<i>Hypoglycemia Confidence Questionnaire</i>
HDL	lipoproteínas de alta densidad
HGA	homeostasis de glucosa alterada
HOMA-IR	modelo de evaluación de la homeostasis de la resistencia a la insulina

HR	<i>hazard ratio</i>
IC	intervalo de confianza
IMC	índice de masa corporal
IMG	índice de manejo de glucosa
ITG	intolerancia a la glucosa
MAGE	<i>Mean amplitude of glycemic excursions</i>
MCG	monitoreo continuo de glucosa
MCGI	monitor continuo de glucosa en líquido intersticial
MRI	imágenes por resonancia magnética
NADH	dinucleótido de nicotinamida y adenina
NDDG	Grupo Nacional de Datos de Diabetes
NGSP	Programa Nacional de Estandarización de Glucohemoglobina
OGTT	curva de tolerancia oral a la glucosa
PAG	perfil ambulatorio de glucosa
pc 2 h	valor a las 2 h después de una carga de glucosa
PEPCK	fosfoenolpiruvato carboxicinasas
R5P	ribosa-5-fosfato
RR	riesgo relativo
TAR	tiempo arriba del rango
TBR	tiempo debajo del rango
TC	tomografía computarizada
TCA	tiempo de coagulación activado
TER	tiempo en rango
TIR	tiempo en intervalo
UDP	uridine difosfato
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
VG	variabilidad glucémica
WHO-5	<i>World Health Organization 5</i>

Índice

Prólogo	IX
Capítulo 1	
Metabolismo de la glucosa	1
<i>Fátima M. Rodríguez Dávila, Marcia Janneth Bermeo Cabrera y Paloma Almeda Valdés</i>	
Capítulo 2	
Historia de los criterios diagnósticos de diabetes mellitus	9
<i>Francisco J. Gómez Pérez</i>	
Capítulo 3	
Ventajas y desventajas del monitoreo de glucosa	15
<i>Verónica Rubio Franco</i>	
Capítulo 4	
Ventajas y desventajas de la hemoglobina glucosilada para el diagnóstico y seguimiento de la diabetes	23
<i>Aili Lupita García Tuomola y Roopa Mehta Pravin</i>	
Capítulo 9	
Características del monitoreo continuo de glucosa	31
<i>Mónica Gabriela Martínez Martínez</i>	
Capítulo 6	
Monitoreo continuo de glucosa como herramienta educativa para el paciente con diabetes	39
<i>Mariana Galindo Guzmán</i>	
Capítulo 7	
Diagnóstico de variabilidad glucémica y riesgo de complicaciones crónicas	45
<i>Miguel Ángel Gómez Sámano</i>	

Capítulo 8

Monitoreo continuo para favorecer el apego al tratamiento médico en la diabetes 49

Mauricio Vera Zertuche y Daniel Elías López

Capítulo 9

Propuesta de nuevos criterios diagnósticos de diabetes mellitus tipo 2 con el monitoreo continuo de glucosa 55

Daniel Cuevas Ramos

Capítulo 10

Propuesta de nuevas metas de control glucémico con el uso del monitoreo continuo 65

Raquel Noemí Faradji-Hazán, Alicia Yépez-Rodríguez, María Elena Sainz de la Maza-Viadero y Eduardo Márquez-Rodríguez

Capítulo 11

Diagnóstico de hipoglucemia reactiva utilizando el monitoreo continuo de glucosa 77

Daniel Cuevas Ramos

VIII

Capítulo 12

Casos clínicos de la vida real con el monitoreo continuo de glucosa 81

Daniel Cuevas Ramos

Prólogo

En las últimas dos décadas la incidencia y la prevalencia mundial de la diabetes mellitus tipo 2 se han incrementado considerablemente, y se espera que esta tendencia continúe en las próximas décadas. Es bien sabido que la diabetes va acompañada de diversas complicaciones que resultan en una mayor morbilidad y mortalidad. Además, las personas con diabetes bajo tratamiento médico oportuno también necesitan de la valoración y, sobre todo, del monitoreo frecuente de su glucemia. Con estos datos el médico, especialista o no, puede percatarse de: a) la eficacia del tratamiento, b) si los ajustes en el estilo de vida recomendados se han llevado a la práctica y c) si los fármacos indicados son los adecuados para el mejor control de los niveles seguros de glucosa en sangre. Las técnicas para valorar la eficacia del control de la glucemia incluyen tanto el monitoreo personal de la glucemia como la medición de la hemoglobina A1c (HbA1c).

El índice de la HbA1c resulta del promedio de las mediciones de la glucemia en un lapso de tres meses, y actualmente es un recurso esencial en el monitoreo de los niveles de la glucosa sanguínea y, aunque con menor precisión diagnóstica, en el pronóstico y el ajuste del tratamiento de este trastorno. Por ejemplo, esta medición permite predecir las alteraciones microvasculares relacionadas con esta entidad médica, en donde niveles altos de HbA1c suelen relacionarse con la aparición y progreso de complicaciones microvasculares, y se consideran un factor de riesgo para la enfermedad coronaria y el infarto cardíaco. No obstante, la HbA1c sólo ofrece una medición aproximada del control de la glucosa en sangre, pues no refleja las variaciones de la glucemia ni tampoco las crisis de hipoglucemia. En cambio, el monitoreo continuo de la glucemia ayuda a los médicos y a los pacientes con diabetes bajo este tratamiento a superar las limitaciones de la HbA1c en el tratamiento individualizado de este padecimiento, al evaluar mejor las variaciones de horas o días en la glucemia que propician las complicaciones relacionadas con el mismo.

Bajo la conducción como coordinador editorial del doctor Daniel Cuevas Ramos, él mismo y un grupo selecto de colegas conforman una decena de autorizados especialistas que se han dado a la tarea de abordar el novedoso tópico del monitoreo continuo de diabetes en los pacientes bajo su cuidado, ofreciendo a los médicos y otros profesionales interesados la información general, de laboratorio y clínica actualizada que los oriente en la atención

adecuada de las personas con diabetes. Esta contribución refleja la permanente preocupación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de ofrecer una cada vez mejor atención del paciente con diabetes y, al mismo tiempo, poner al alcance de la población médica de México y del extranjero los adelantos en la atención correcta, oportuna y multidisciplinaria de este complejo padecimiento, así como de los diversos trastornos que suelen acompañarlo.

A. C.

Metabolismo de la glucosa

Fátima M. Rodríguez Dávila, Marcia Janneth Bermeo Cabrera y
Paloma Almeda Valdés

INTRODUCCIÓN

Los carbohidratos son una fuente importante de energía y un componente fundamental de la dieta. Usualmente se recomienda que su ingesta diaria represente entre el 40 y 60% del contenido energético¹. También se pueden obtener de reservas endógenas (músculo e hígado) del cuerpo en forma de glucógeno. Los carbohidratos de la dieta deben ser digeridos hasta convertirse en monosacáridos para que puedan ser absorbidos y llevados hacia la sangre. La hidrólisis de los polisacáridos la efectúan la amilasa salival y pancreática, mientras que los disacáridos son hidrolizados por las disacaridasas de las células intestinales para ser convertidos en monosacáridos, los cuales son absorbidos en el intestino y posteriormente transportados por la vena porta hacia el hígado (Fig. 1).

La glucosa es el monosacárido más abundante en el cuerpo. Su principal función es servir como combustible, proporcionando energía cuando se oxida. Adicionalmente, la glucosa es utilizada para la síntesis de varios compuestos².

Cerca del 90% de la glucosa de la circulación que no es derivada de la dieta proviene del hígado. El hígado contiene reservas de glucógeno disponible para su rápida liberación a la circulación y es capaz de sintetizar grandes cantidades de glucosa a partir de sustratos como el lactato, aminoácidos y glicerol liberados por otros tejidos. Durante ayunos prolongados, el hígado es la fuente de glucosa y de los cuerpos cetónicos requeridos por el cerebro para reemplazar la glucosa.

El glucógeno muscular sirve como reserva de energía para este tejido y es usado al realizar actividad física (p. ej., ejercicio). A diferencia del hígado, el músculo no libera glucosa a la circulación³.

GLUCÓLISIS

La glucólisis es la principal vía catabólica de los carbohidratos y ocurre en el citoplasma de casi todas las células. Consiste en la degradación de la glucosa hasta la producción de dos moléculas de piruvato y energía en forma de trifosfato de adenosina (ATP) y dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH). Sus productos finales e intermedios actúan como fuentes de carbono para casi

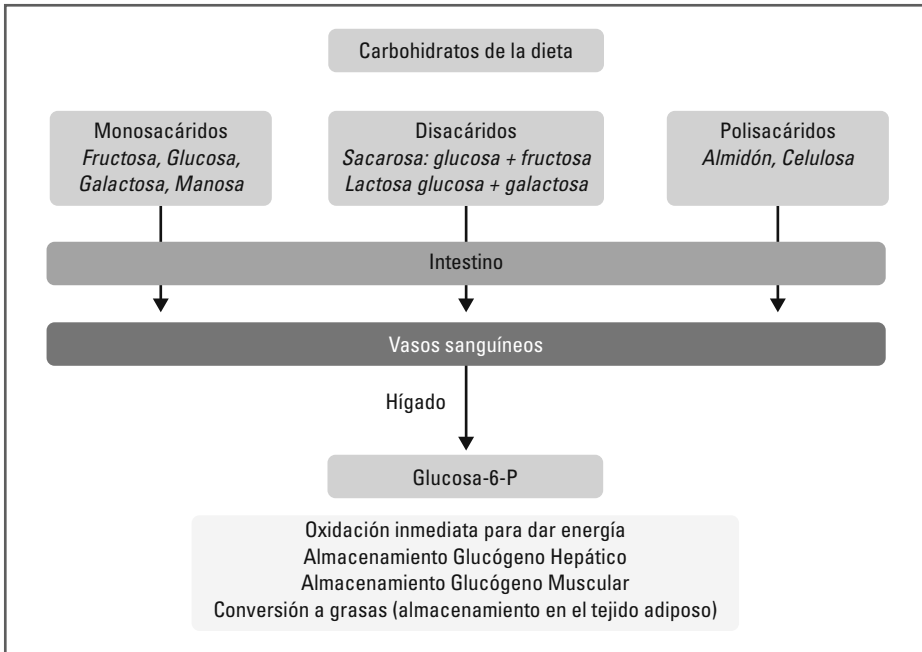


Figura 1. Digestión de los carbohidratos de la dieta.

todas las reacciones biosintéticas. La glucólisis consta de 10 reacciones (7 reversibles y 3 irreversibles) y tiene lugar en 2 fases:

- Fase preparatoria, en la que la glucosa se fosforila y se convierte en gliceraldehído-3-fosfato.
- Fase de beneficios, en la que se realiza una conversión oxidativa del gliceraldehído-3-fosfato a piruvato con formación de ATP y NADH.

El transportador de glucosa tipo 4 transporta la glucosa a través de la membrana celular, en donde el metabolismo de la glucosa comienza con una reacción de fosforilación produciendo glucosa-6-fosfato (G6P). Esta reacción es catalizada por la hexocinasa en la mayoría de los tejidos y representa una reacción irreversible, ya que los carbohidratos fosforilados no pueden cruzar la membrana celular. La G6P representa una confluencia común a diferentes vías metabólicas. Si el glucógeno es el punto inicial de la glucólisis, debe ser catalizado por la enzima glucógeno fosforilasa para formar glucosa-1-fosfato (G1P). La G1P puede ser convertida a G6P gracias a la fosfoglucomutasa y seguir la vía de la glucólisis. La glucosa es oxidada a piruvato o lactato. Bajo condiciones aeróbicas, el producto final en la mayoría de los tejidos es piruvato, el cual se convierte a acetil-coenzima A (CoA) por la piruvato deshidrogenasa y puede ser usado en el ciclo de Krebs y en la cadena de transporte de electrones para seguir obteniendo energía³. Otra parte del piruvato formado puede ser convertido a alanina y transportado como grupos amino a otros tejidos, como riñón e hígado. En ausencia de oxígeno, el producto final es el lactato, conocido como glucólisis anaerobia⁴ (Fig. 2).

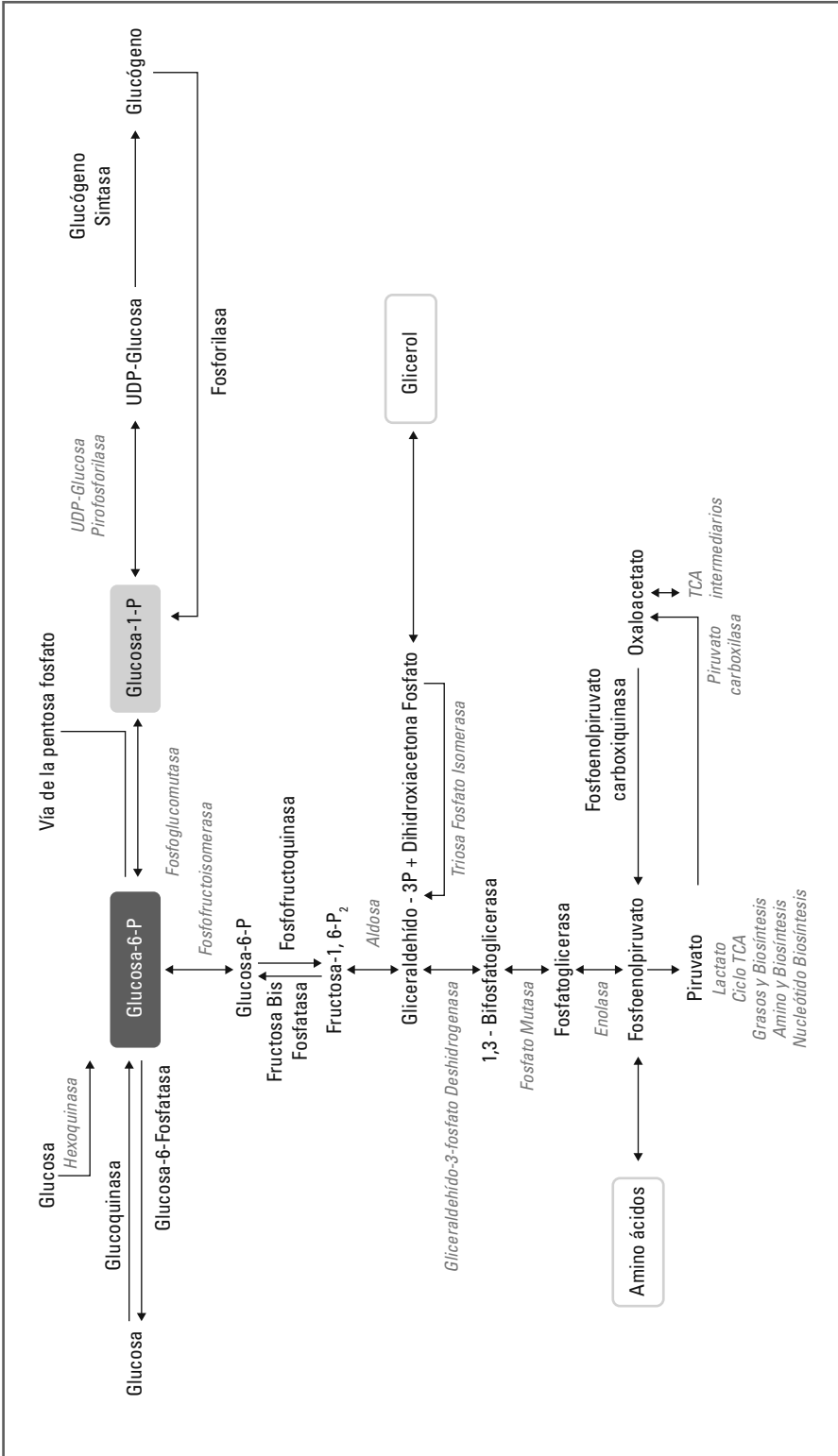


Figura 2. Representación esquemática de la glucólisis. TCA: tiempo de coagulación activado.

GLUCONEOGÉNESIS

Ciertos órganos como el cerebro, los ojos y los riñones utilizan la glucosa como su única fuente de combustible. Durante el ejercicio vigoroso prolongado, las reservas de glucógeno se agotan y la glucosa debe sintetizarse *de novo* para mantener su concentración. La gluconeogénesis es la vía por la cual la glucosa se forma a partir de precursores no hexosa, tales como glicerol, lactato, piruvato y aminoácidos glucogénicos⁵. La gluconeogénesis ocurre principalmente en el hígado (90%) y en menor proporción en el riñón (10%). En el hígado depende principalmente de la acción de las enzimas fosfoenolpiruvato carboxinasa (PEPCK) y glucosa-6-fosfatasa (G6PC). Los sustratos para la gluconeogénesis renal se producen a nivel de su corteza, donde las células tubulares proximales contienen poco glucógeno y poseen una variedad de enzimas gluconeogénicas, incluyendo G6PC. Estas células sintetizan nueva glucosa a partir de precursores gluconeogénicos y posteriormente liberan la glucosa a la circulación a través del transportador de glucosa tipo 2, localizado en la membrana basolateral. La porción medular carece de G6PC y otras enzimas gluconeogénicas; sin embargo, contiene enzimas para la glucólisis, fosforilación de glucosa y síntesis de glucógeno⁶.

El proceso de gluconeogénesis está catalizado en primer lugar por la enzima piruvato carboxilasa. El siguiente paso clave es la formación de fosfoenolpiruvato a partir de oxaloacetato con la ayuda de la PEPCK. La reacción catalizada por la PEPCK es un importante paso determinante de la velocidad en la gluconeogénesis hepática y renal. Luego, la fructosa 1,6-bifosfatasa cataliza la conversión a fructosa-6-fosfato, la cual también sirve como enzima clave para la regulación de la gluconeogénesis. La última reacción es la desfosforilación de la G6PC y la liberación de glucosa⁶.

4

VÍA DE LAS PENTOSAS

La vía de las pentosas fosfato es una vía anabólica que permite a las células convertir la G6P, derivada del catabolismo de la glucosa, en ribosa-5-fosfato (R5P) y equivalentes reducidos⁷. Esta vía oxida la glucosa y, bajo ciertas condiciones, puede oxidar la glucosa completamente a dióxido de carbono y agua. Las funciones más importantes de esta vía metabólica son⁸:

- Representar la única fuente de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) citoplasmático en las células eucariotas, necesario para la síntesis de ácidos grasos, esteroides, reducción del glutatión y reacciones de hidroxilación.
- Proveer a la célula con R5P, necesaria para la síntesis de nucleósidos y ácidos nucleicos.
- La R5P puede ser nuevamente intermediaria de glucólisis.

METABOLISMO DEL GLUCÓGENO

El glucógeno está compuesto por dos enlaces glucosídicos principales $-\alpha$ -1,4 y α -1,6-, los cuales dan lugar a cadenas lineales y puntos de ramificación,

respectivamente. La ramificación del glucógeno es esencial porque permite una mayor solubilidad en el agua y varios sitios para descomponerlo, lo cual permite, a su vez, una utilización fácil y rápida. Su concentración es mayor a nivel hepático, aunque los músculos esqueléticos contienen la mayor cantidad de glucógeno en peso. También está presente en otros tejidos, como riñón, corazón y cerebro, aunque en cantidades menores. El metabolismo de glucógeno está regulado por la insulina y el glucagón, que promueven su síntesis y degradación, respectivamente⁹. La síntesis de glucógeno (glucogénesis) precisa de tres actividades enzimáticas:

- Para activar la molécula de glucosa, uridina difosfato (UDP), pirofosforilasa.
- Para añadir la molécula de glucosa activada al extremo de la molécula de glucógeno, glucógeno sintasa. Esta enzima tiene dos formas principales, a y b, que son activa e inactiva, respectivamente.
- Para generar las ramificaciones del glucógeno, enzima ramificante.

La degradación del glucógeno (glucogenólisis), es decir, su ruptura, da lugar a G1P, que puede ser convertida a G6P y seguir diferentes caminos metabólicos, aunque para ello requiere el involucramiento de cuatro enzimas¹⁰:

- Para ruptura terminal del glucógeno, glucógeno fosforilasa.
- Para remodelar y hacer apto el glucógeno para su posterior degradación, transferasa y α -1,6-glucosidasa (enzima ramificante).
- Para transformar el producto de ruptura del glucógeno en forma apropiada para su metabolismo posterior, fosfoglucomutasa.

METABOLISMO DE OTROS AZÚCARES

Existen otros azúcares importantes diferentes de la glucosa como la fructosa, galactosa y manosa, componentes comunes de la comida. Normalmente todos llegan a la vena porta desde el intestino y son llevados al hígado. Una vez en el hígado, son transformados y generan metabolitos, al igual que aquellos derivados de la glucosa, para entrar finalmente a la glucólisis¹¹ (Fig. 3).

INTERACCIÓN DE LAS VÍAS

La concentración constante de glucosa en plasma revela la existencia de mecanismos regulatorios que se aseguran de mantenerla en ciertos límites. La homeostasis de la glucosa depende del balance entre su producción y utilización. Todos estos procesos requieren de la acción de ciertas hormonas. Después de la ingesta de carbohidratos, aumenta la cantidad de glucosa en sangre y con esto la liberación de insulina, con lo que se facilita el transporte de glucosa a la célula, obtención de energía, inicialmente con glucólisis, y almacenaje en forma de glucógeno, con la glucogénesis. Asimismo, otra parte puede metabolizarse a R5P para su entrada al ciclo de las pentosas¹².

Cuando la ingesta de carbohidratos excede la capacidad de almacenaje, la mayoría del exceso es convertido a ácidos grasos (β -oxidación) para su almacenamiento en adipocitos. En el caso de presentarse ayuno, existe una disminución

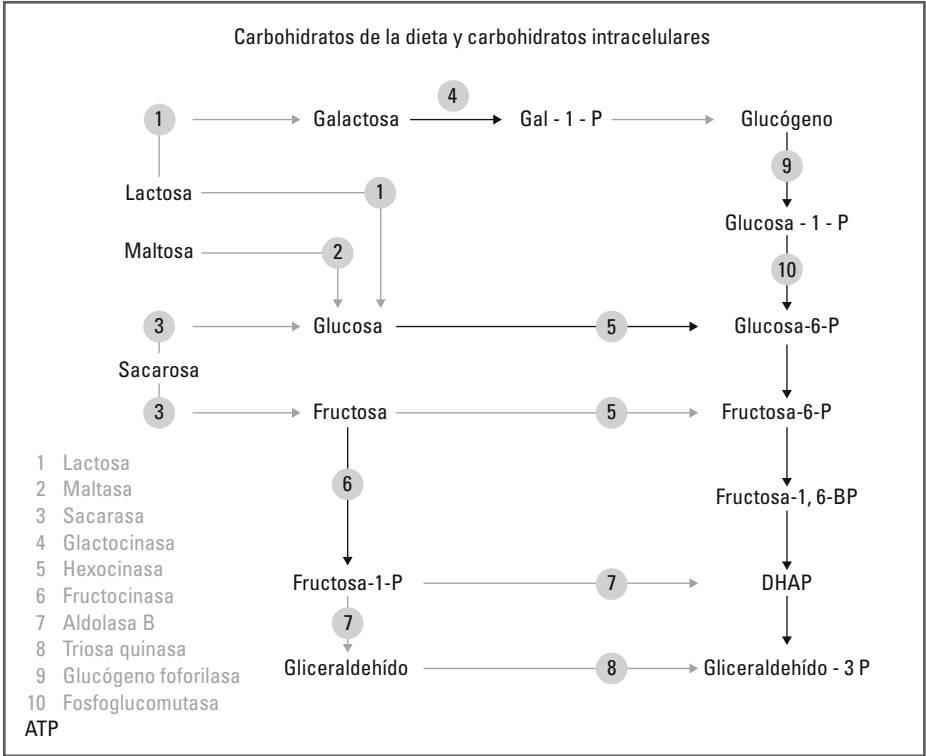


Figura 3. Metabolismo de otros azúcares. DHAP: dihidroxiacetona fosfato.

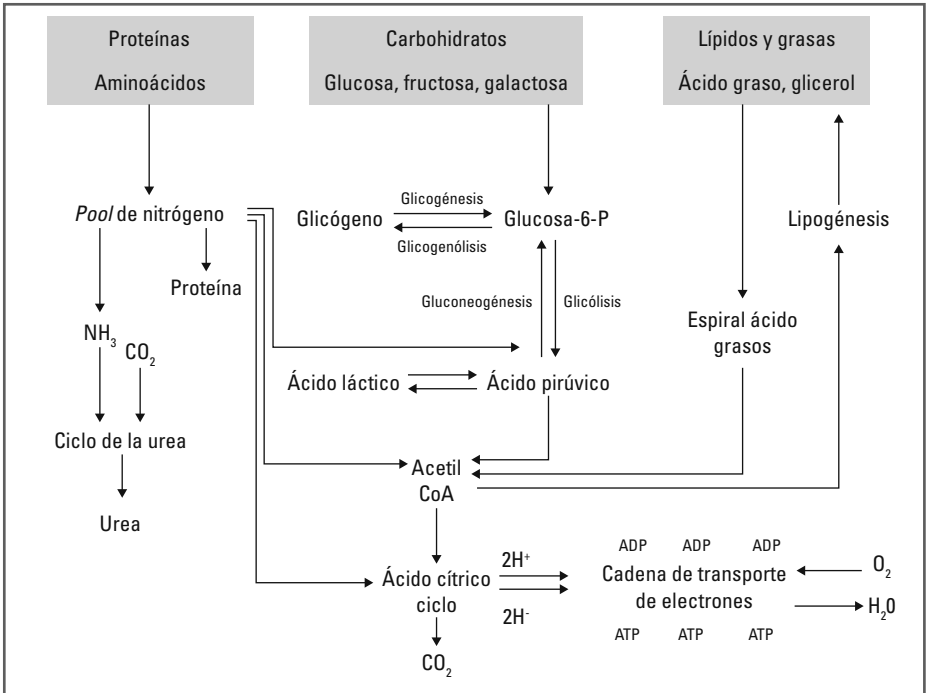


Figura 4. Integración de las vías metabólicas.

de la glucosa sanguínea, que favorece la liberación de glucagón y, por lo tanto, la degradación del glucógeno almacenado (glucogenólisis) para su posterior entrada a la glucólisis. Las reservas de glucógeno no duran más de 18 h, por lo que en caso de un ayuno prolongado es necesario sintetizar glucosa a partir de fuentes diferentes a carbohidratos (gluconeogénesis)¹³ (Fig. 4).

La acetil-CoA es el metabolito final del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas. Su importancia radica en que, al ser una encrucijada de todas estas vías. Al agotarse la reserva de glucosa y glucógeno se puede obtener energía del metabolismo de lípidos y proteínas, en caso de ayuno prolongado, mediante la gluconeogénesis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Livesey G. Carbohydrate Digestion, Absorption, and Fiber. Reference Module in Biomedical Sciences. 2014.
2. Mul JD, Stanford KI, Hirshman MF, Goodyear LJ. Exercise and Regulation of Carbohydrate Metabolism. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;135:17-37.
3. Bar-Even A, Flamholz A, Noor E, Milo R. Rethinking glycolysis: on the biochemical logic of metabolic pathways. *Nat Chem Biol*. 2012;8(6):509-17.
4. Adeva-Andany M, López-Ojén M, Funcasta-Calderón R, et al. Comprehensive review on lactate metabolism in human health. *Mitochondrion*. 2014;17:76-100.
5. Melkonian EA, Schury MP. Physiology, Gluconeogenesis. En: *Stglutearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541119/>
6. Swe MT, Pongchaidecha A, Chatsudthipong V, Chattipakorn N, Lungkaphin A. Molecular signaling mechanisms of renal gluconeogenesis in nondiabetic and diabetic conditions. *J Cell Physiol*. 2019;234(6):8134-51.
7. Stincone A, Prigione A, Cramer T, et al. The return of metabolism: biochemistry and physiology of the pentose phosphate pathway. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2015;90(3):927-63.
8. Wamelink MM, Struys EA, Jakobs C. The biochemistry, metabolism and inherited defects of the pentose phosphate pathway: a review. *J Inher Metab Dis*. 2008;31(6):703-17.
9. Daghlas SA, Mohiuddin SS. Biochemistry, Glycogen. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539802/>
10. Roach PJ, Depaoli-Roach AA, Hurley TD, Tagliabracci VS. Glycogen and its metabolism: some new developments and old themes. *Biochem J*. 2012;441(3):763-87.
11. Gonzalez JT, Betts JA. Dietary sugars, exercise and hepatic carbohydrate metabolism. *Proc Nutr Soc*. 2019;78(2):246-56.
12. Dashty M. A quick look at biochemistry: carbohydrate metabolism. *Clin Biochem*. 2013;46(15):1339-52.
13. Han HS, Kang G, Kim JS, Choi BH, Koo SH. Regulation of glucose metabolism from a liver-centric perspective. *Exp Mol Med*. 2016;48:e218.

Historia de los criterios diagnósticos de diabetes *mellitus*

Francisco J. Gómez Pérez

INTRODUCCIÓN

La diabetes *mellitus* incluye un grupo de enfermedades metabólicas y sistémicas que se caracterizan por hiperglucemia, disminución de la utilización de glucosa o sobreproducción endógena de glucosa, que resulta de defectos en la secreción, en la acción de la insulina o de ambos. En la mayoría de los pacientes, la diabetes es de causa desconocida y en su fisiopatología participan, en proporciones variables, componentes genéticos y ambientales. Las consecuencias de estas alteraciones en el metabolismo intermedio pueden provocar cuadros agudos de disfunción metabólica con desequilibrio hidroelectrolítico grave y, a largo plazo, daño tisular. Este daño se produce principalmente en los vasos sanguíneos (microangiopatía) con alteraciones estructurales generalizadas que afectan principalmente a los ojos, riñones, nervios y miocardio, entre otros. Además, se asocia con alteraciones de arterias grandes (macroangiopatía), con problemas circulatorios en coronarias, vasos cerebrales y vasos periféricos¹.

La definición anterior especifica los principales elementos para describir la enfermedad; sin embargo, el diagnóstico se ha establecido de diferentes maneras a lo largo de la historia. La ausencia de un marcador genético en la mayoría de los pacientes dificulta el establecimiento del diagnóstico específico de diabetes y la definición de cuándo y dónde empiezan los diversos trastornos que caracterizan esta enfermedad².

Los siguientes datos ilustran la evolución histórica de estos criterios.

CRITERIOS CLÍNICOS

El reconocimiento de la diabetes a través de sus síntomas es el criterio más antiguo. La primera descripción la encontramos en los papiros de Ebers, unos documentos médicos de conocimientos herbolarios egipcios descritos aproximadamente en el año 1550 a. de C. George Ebers compró estos papiros en Tebas en 1873 y actualmente se conservan en la biblioteca de la Universidad de Leipzig (Alemania).

Existen evidencias en la India (año 400 a. de C.) sobre la atracción de la orina a las hormigas, describiéndola como *madhumeha* (orina de miel) mucho antes de que T. Willis identificara su sabor dulce (1674).

La primera descripción clínica más clara y completa de la diabetes se debe a Areteo de Capadocia, un médico griego de la época imperial romana nacido en Capadocia (actualmente Turquía), posterior a Hipócrates, que vivió en el siglo I d. de C. durante el reinado de Nerón y autor del tratado *Sobre las causas y síntomas de las enfermedades*. Fue el primero en nombrarla con el término de *diabetes*, que significa 'sifón'. Areteo describió un «derretimiento progresivo de la carne a través de la orina y la eliminación constante de agua a través de la orina», y señala la naturaleza crónica del problema y la sobrevida corta de los pacientes.

El cuadro de poliuria, polidipsia, pérdida de peso, deshidratación y debilidad característicos ya se identificaba desde entonces y permitía el diagnóstico de la enfermedad.

Los descubrimientos posteriores de otros investigadores son múltiples y no pertenecen al contexto ni a la extensión de este capítulo. Solamente vale la pena señalar que la interpretación de las manifestaciones clínicas y las alteraciones bioquímicas de la diabetes que se han ido acumulando a lo largo de la historia han servido para conocer cada vez mejor la naturaleza de esta enfermedad.

CRITERIOS BIOQUÍMICOS

El diagnóstico en presencia de un cuadro clínico característico no ofrece dificultad. En estos casos, cuanto más alta sea la glucosa en ayunas, mayor será la especificidad; sin embargo, este criterio es poco sensible. Una situación más difícil es la definición y el diagnóstico de pacientes asintomáticos con diabetes no insulino dependiente, temprana y leve. Al respecto, se han utilizado varias pruebas para definir cuándo existen alteraciones de la tolerancia a la glucosa e identificar al paciente con diabetes no insulino dependiente. La prueba más utilizada con este fin es la de la tolerancia a la glucosa oral.

A través de la historia se han descrito múltiples criterios de interpretación de la prueba de la tolerancia a la glucosa, algunos de los cuales contaban los valores anormales y les asignaban puntos, que se sumaban, y así se decidía si la prueba era diagnóstica¹.

Antes de empezar la descripción de las pruebas utilizadas para el diagnóstico de diabetes, es importante señalar que la interpretación de los criterios diagnósticos debe considerarse de manera dinámica. Cada paciente tiene cambios en su tolerancia dependiendo de factores tales como estrés, dieta, uso de medicamentos, presencia de otros padecimientos, cambios de peso y actividad. Todo esto puede determinar los niveles de glucemia en ayunas y después de una carga estándar de glucosa, y ejemplifica la necesidad de realizar pruebas repetidas, sobre todo en casos con valores limítrofes.

Criterio en base a la distribución de valores «normales» en la población

Los procedimientos propuestos por Conn y Fajans³ en 1959 incluían pruebas después de la administración de 1.75 g de glucosa por kilogramo de peso. Los

puntos para el diagnóstico de diabetes se establecieron considerando 2 desviaciones estándar por encima de la media (promedio) de un grupo de personas normales. Estos mismos autores utilizaron retos de glucosa reforzados con cortisona para tratar de identificar más tempranamente los casos con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.

El criterio de Conn y Fajans para la glucosa de ayunas y los valores después de administrar una carga estándar de glucosa sería aceptable y simple si la distribución de valores en la población fuera bimodal, separando a los sujetos normales y a los individuos con diabetes. Esta distribución bimodal se da entre los indios pima⁴ y en las poblaciones de Nauru⁵, una isla localizada en el océano Pacífico central; sin embargo, en la mayoría de la población la distribución es unimodal sesgada hacia niveles más altos, por lo que no existen características de la curva de distribución que permitan distinguir a los pacientes diabéticos de los sujetos no diabéticos, por lo que la decisión en estas bases se consideró arbitraria y sin bases sólidas en su aplicación a la población general.

Ante esta ausencia de distinción clara entre la población normal y la diabética, se recurrió a otros enfoques en el diagnóstico.

El cambio que estableció una nueva época en el diagnóstico de la diabetes fue la descripción de los criterios del Grupo Nacional de Datos de Diabetes (NDDG) en 1979⁶. Los cambios más significativos con respecto a criterios anteriores fueron: se basan mayormente en criterios etiológicos, desaparecen los términos insulino dependiente y no insulino dependiente, así como el concepto de diabetes secundaria a desnutrición y las clases de riesgo estadístico (anormalidad previa de intolerancia a la glucosa (ITG) y alteración potencial de la tolerancia a la glucosa), y se propone un nuevo grupo: otros tipos específicos de diabetes que engloban a las antes denominadas diabetes secundarias y a las debidas a defectos genéticos. Se crea una nueva categoría, la de intolerancia a la glucosa definida como una glucosa de ayunas < 140 mg/dl y una glucosa a las 2 horas entre 140 y 200 mg/dl, definida por glucosa mg/dl, que entraña mayor riesgo de desarrollar macroangiopatía y diabetes clínica. Las reuniones de este grupo de expertos del NDDG tenían como objetivos: servir de base para planear y realizar investigación clínica sobre la diabetes –que incluyera causas, tratamiento, evolución y prevención–; servir como referencia para los estudios epidemiológicos sobre la etiología, historia natural e impacto de la diabetes y sus complicaciones; y ayude al clínico en la categorización de los pacientes con grados variables de ITG o con riesgo aumentado de desarrollar diabetes. Los valores diagnósticos con ese criterio (glucosa en ayunas ≥ 140 mg/dl y posterior a una carga estándar de glucosa a las 2 h ≥ 200 mg/dl) no determinan un mismo grado de hiperglucemia: todos los pacientes con una glucosa de ayunas > 140 mg/dl muestran una glucemia poscarga > 200 mg/dl; en cambio, sólo una cuarta parte de los pacientes con una glucemia poscarga > 200 mg/dl tendrán una glucosa de ayunas > 140 mg/dl, por lo que parece claro que el umbral anterior (140 mg/dl) para la glucosa de ayunas era demasiado alto.

Tabla 1. Criterios actuales de diagnóstico de diabetes mellitus (ADA)

Glucosa de ayunas ≥ 126 mg/dl* (ayuno de al menos 8 h)
Valor de 2 h después de una carga estándar de 75 g de glucosa anhidra ≥ 200 mg/dl*
Paciente con síntomas clásicos de diabetes o de crisis hiperglucémica y glucosa plasmática al azar ≥ 200 mg/dl
HbA1c $\geq 6.5\%$ utilizando un método estandarizado al utilizado en el DCCT*
Categorías de riesgo aumentado de diabetes (no implican diagnóstico)
Glucosa de ayunas 100-125 mg/dl = glucosa de ayunas alterada
Glucosa 2 h poscarga de 75 g de glucosa anhidra: 140-199 mg/dl = intolerancia a la glucosa
HbA1c: 5.7-6.4%

Adaptado de American Diabetes Association¹⁷.

Poco después apareció el criterio de la Organización Mundial de la Salud^{7,8}, con niveles de corte semejantes en ayunas y después de una carga de glucosa de 75 g.

Uno de los propósitos de aumentar el nivel diagnóstico de la glucosa de ayunas a 140 mg/dl era el de hacer más equivalente la glucemia de ayunas con la glucemia de 2 h después de la administración de una carga estándar de glucosa, pues se juzgaba que la prueba de tolerancia era «cara, complicada y poco reproducible».

En mi grupo⁹ analizamos 1,802 pruebas de tolerancia a la glucosa con el criterio de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de las cuales 1,700 cumplieron con los requerimientos para ser incluidas. Encontramos que el 95% de los pacientes con diagnóstico de glucosa de ayunas anormal fueron normales en la curva. De los pacientes con glucosa de ayunas anormal, 39% se clasificaron como normales con el nuevo criterio y el 23% como normales, y sólo el 37% con glucosa de ayunas anormal fueron intolerantes.

Hallazgos semejantes se publicaron en un estudio de Harris¹⁰ con el mismo propósito, pero en este caso utilizando datos del estudio NHANES.

Posteriormente hubo cambios en los criterios, sobre todo en relación con los niveles de glucosa en ayunas. Estos cambios se ilustran en la tabla 1.

En la tabla 1 se ilustra el criterio respaldado por la Asociación Americana de Diabetes y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes.

Finalmente, vale la pena señalar que la interpretación de los criterios de diagnóstico de la diabetes debe hacerse de una manera dinámica.

Aunque la hemoglobina glucosilada (HbA1c) se considera la manera más confiable para evaluar la glucemia a largo plazo (un periodo de 2-3 meses), la evidencia para su uso con propósitos diagnósticos se basa principalmente en estudios transversales, obtenidos sobre todo del estudio NHANES¹¹, de estudios en población egipcia y de datos en indios pima, que muestran que la prevalencia de

las complicaciones vasculares de la diabetes, principalmente la retinopatía, se incrementa en proporción directa a la HbA1c. Esta evidencia es más fuerte que la que existe entre la glucosa de ayunas y la retinopatía de acuerdo con otros reportes^{12,13}. Es importante señalar que la HbA1c captura los niveles de glucemia mejor que los niveles de glucosa en ayunas o a las 2 h después de una carga de glucosa, no se necesita ayuno para su medición, tiene una gran estabilidad preanalítica y su variabilidad biológica es menor que la glucosa de ayunas; sin embargo, la HbA1c es un pobre marcador de las anormalidades fisiopatológicas, está pobremente relacionada con la resistencia a la insulina y su secreción, y su estandarización puede ser pobre sobre todo fuera de EE.UU., más aún si se utilizan métodos no compatibles con los utilizados en el estudio DCCT. Puede haber anormalidades de la hemoglobina que interfieren con la medida de la HbA1c; sin embargo, en el laboratorio estas interferencias pueden ser reconocidas, de la misma manera que las alteraciones que pueden modificarlas deben ser conocidas por el médico en su interpretación.

En el diagnóstico de diabetes debe considerarse que la HbA1c es una medición integrada de un largo plazo previo, mientras que la glucemia de ayunas y la glucemia de 2 h después de una carga de glucosa son evidencias de un instante actual¹⁴. La falta de correlación entre la HbA1c y la glucosa de ayunas y 2 h postcarga de glucosa (PC) ha sido informada constantemente, lo cual es esperable de una medida que es tiempo pasado y las otras (ayunas y 2 h postcarga) son en tiempo real. Un ejemplo que ilustra algunos casos frecuentes de esta discordancia es el del paciente que por la diabetes ha perdido peso y se ha controlado, y que por este hecho, cuando se ve por primera vez, se encuentra una discordancia entre la HbA1c alta y la glucosa de ayunas, que es normal (aunque habría que ver cómo es la glucosa en este paciente el resto del día). De manera que, si se considera el diagnóstico de forma dinámica, puede explicarse que una cifra no descarta el diagnóstico de diabetes, por lo que conviene repetir las pruebas en casos de duda.

Es importante, de acuerdo con lo expuesto, que el diagnóstico de diabetes se establezca de forma racional en relación con las complicaciones de la enfermedad, pero esto no deja de ser arbitrario y explica la presencia de complicaciones en el momento del diagnóstico de una enfermedad que puede pasar sin diagnóstico por años. Esto ilustra la interpretación de los hallazgos de anormalidades con engrosamiento de la membrana basal de vasos musculares por Silverstein¹⁵, que en su momento marcó la posibilidad de establecer el diagnóstico de prediabetes antes de las «alteraciones bioquímicas». De la misma manera, existe la demostración de que el riesgo cardiovascular relacionado con las alteraciones metabólicas ligadas con el síndrome metabólico y la diabetes es un *continuum* con una relación mayor con la glucosa de 2 h postcarga que con la glucemia de ayunas¹⁶.

DIAGNÓSTICO DE DIABETES GESTACIONAL

La diabetes gestacional (DG) es la diabetes con inicio o reconocimiento por primera vez durante el embarazo. Un diagnóstico oportuno de DG es

importante en la prevención de complicaciones obstétricas como distocia de hombro y daños durante el parto de productos macroscópicos. El criterio aún se considera controversial, por lo que puede escogerse cualquiera de los siguientes:

- De 1 paso (entre las 24 y 28 semanas de embarazo): se administran 75 g de glucosa en ayunas y se mide la glucosa a los 0, 60 y 120 min. El diagnóstico se establece cuando se excede cualquiera de los siguientes valores: en ayunas, 92 mg/dl; a los 60 min, 180 mg/dl, o a los 120 min: 153 mg/dl.
- De 2 pasos (entre las 24 y 28 semanas de embarazo): en la etapa 1 se administran 50 g de glucosa por vía oral, sin ayuno previo, y se mide la glucosa a la hora. Si la glucosa es > 130, 135 o 140 mg/dl, se procede a la etapa 2. En esta etapa se administran en ayunas 100 g de glucosa por vía oral y se mide la glucemia a los 0, 60, 120 y 180 min. Los valores límite para cada toma son 95, 180, 155 y 140 mg/dl, respectivamente. Se establece el diagnóstico cuando hay 2 valores anormales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez-Pérez FJ, Rodríguez-Carranza S, Almeda-Valdés P, Elías-López D. Definición, clasificación y diagnóstico de diabetes. En: Gómez-Pérez FJ, Rodríguez-Carranza S, editores. Actualidades terapéuticas en diabetes. Editorial Medicina y Mercadotecnia; 2015.
2. Boshell BR, Gómez-Pérez FJ. Diabetes Mellitus. Section 9. Disorders of Metabolism. En: Conn HF, Conn RB, editores. Current Diagnosis. 4.ª ed. Filadelfia y Londres: WB Saunders Co.; 1974.
3. Fajans SS, Conn JW. The early recognition of diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci.* 1959;82:208-18.
4. Bennett PH, Rushforth NB, Miller, et al. Epidemiologic studies in diabetes in the Pima Indians. *Rec Progr Horm Res.* 1976;32:333-76.
5. Zimmet P, Whitehouse S. Bimodality of fasting and two hours glucose tolerance distribution in Micronesian population. *Diabetes.* 1978;27:793-800.
6. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes.* 1979;28:1039-57.
7. Who Expert committee on diabetes mellitus. Second Report. Ginebra: WHO. Technical Report; 1980. Series 646:1.
8. Who Study Group. Diabetes Mellitus Report of WHO study Group. Ginebra: WHO. Technical Report; 1985. Series 727:1.
9. Gómez-Pérez FJ, Aguilar-Salinas CA, López-Alvarenga CA, et al. Lack of agreement between the World Health Organization category of impaired glucose tolerance and the American Diabetes Association category of impaired fasting glucose. *México: Diabetes Care.* 1998;21:18868.
10. Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, et al. Comparison of diabetes diagnostic categories in the US population according to 1997 American Diabetes Association and 1980-1985 World Health organization Diagnostic criteria. *Diabetes Care.* 1997;20:1859-62.
11. The expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1997;20:1183-97.
12. Edelman D, Olsen MK, Dudley TK, Harris AC, Oddone EZ. Utility of HbA1c in predicting diabetes risk. *J Gen Inter Med.* 2004;19:1175-80.
13. Ackermann RT, Cheng YJ, Williamson DF, Gregg EW. Identifying adults at high risk for diabetes and cardiovascular disease using hemoglobin A1C. National Health and Examination Survey 2005-2006. *Am J Prev Med.* 2011;40:11-7.
14. Gómez-Pérez FJ. Glycated hemoglobin, fasting, two-hour post-challenge and postprandial glycemia in the diagnosis and treatment of diabetes mellitus: are we giving them the right interpretation and use? *Rev Invest Clin (Mex).* 2015;67:76-9.
15. Siperstein MD, Unger R, Madison L. Studies of muscle capillary basement membrane in normal subjects, diabetic and prediabetic patients. *J Clin Invest.* 1968;47:1973-99.
16. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) Guidelines on Diabetes, Prediabetes, and cardiovascular Diseases: Full text. *Eur Heart J.* 2007;9(Suppl C):C3-74.
17. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2019;42(Suppl 1):S13-28.

Ventajas y desventajas del monitoreo de glucosa

Verónica Rubio Franco

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Si pudiera resumir un poco de la historia de los sistemas para poder medir la glucosa sanguínea, empezaría por los egipcios, quienes en el año 1500 a. de C. comienzan a hacer mediciones; posteriormente los griegos, quienes utilizaban a las hormigas para medir la glucosa en la orina. En el Siglo XI, en Persia, Ismael de Jurgani utilizaba muestras de orina para estudiarlas –revisaba su apariencia, olor, sedimentación y en algunas ocasiones el sabor– y así diagnosticar la enfermedad.

Más adelante, en el *Guy's Hospital of London*, G. Rees, pionero en la medicina química, logra aislar la glucosa en exceso del suero sanguíneo. Y en 1850, el padre de las tiras reactivas J. Maumene impregnó una tira de lana de oveja con cloruro de estaño, la cual, al aplicar una gota de orina y calentarla con una vela, se tornaba negra inmediatamente si la orina contenía glucosa.

Hoy se conoce comúnmente como Dextrostix a una cinta de plástico rígido a la cual van pegados unos reactivos –pequeños cuadros de material poroso y de colores suaves– que determinan las concentraciones de glucemia a través de la orina. Mediante los colores que muestra y comparándolos con los que se presentan en la caja, se concluyen los niveles de glucosa (Fig. 1).

Así fue hasta la década de 1960, cuando *Ames Reflectante Meter de Miles Laboratories* lanzó al mercado el primer glucómetro; en la década de 1970 salieron otros. No obstante, la *American Diabetes Association (ADA)* reconoce el automonitoreo hasta 1986, pero sólo para pacientes que requieran insulina; posteriormente para todos los paciente en general.

Durante estos años, varios laboratorios incursionaron en el diseño de glucómetros, que son una gran herramienta para los pacientes que viven con diabetes. Hoy por hoy, se maneja una alta precisión dentro de la diversa gama de glucómetros que tenemos a disposición en nuestro país (Fig. 2).

IMPORTANCIA DEL MONITOREO

El monitoreo es algo específico para cada uno de los pacientes que viven con diabetes, es decir, algo personal que dependerá de la cantidad de ejercicio que realicemos, la evolución de la diabetes, el tipo de tratamiento, la alimentación, al estilo de vida y, por supuesto, el tipo de diabetes que uno tiene.

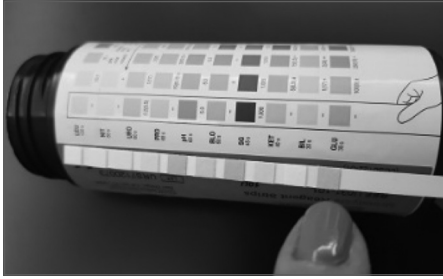


Figura 1. Dextrostix, tira que mide glucosa y cetonas en orina.



Figura 2. Glucometros en diferentes modelos y marcas.

El monitoreo es fundamental, ya que nos ayudará a tomar mejores decisiones. El monitoreo será el norte que necesitamos para llevar el control de la diabetes. Cuando los pacientes son diagnosticados, deben recibir una orientación y una educación en diabetes, la cual ayudará a estos nuevos cambios de vida, pues no se trata sólo de la alimentación, ejercicio y visitas al médico con estudios, sino también de modificar ciertas conductas y hábitos que, de ahora en adelante, debemos contemplar, y uno de esos nuevos hábitos debe ser el monitoreo. Éste nace algunos años atrás con la finalidad de cubrir las necesidades de los pacientes que vivían con diabetes. El objetivo era saber en qué niveles se encontraba el paciente con diabetes para poder tomar decisiones que se ajustaran a sus necesidades¹.

Además, es importante saber hacerlo de la manera correcta, por ello comparto los siguientes pasos:

- Lavarse las manos con agua y jabón o limpiarse con una torunda de alcohol; preferentemente, las manos no deben estar frías.
- Lancetero: revisar que esté en el número correcto de acuerdo con el tipo de piel. Es importante recordar que son necesarias cierta fuerza y profundidad con la que saldrá la lanceta para poder sacar la sangre necesaria sin dolor. También es importante recordar que cada vez que se tome una muestra de glucosa sanguínea debe cambiarse la lanceta. La mayoría tiene un tipo «chicote» que, al jalarlo, carga el lancetero, y al oprimir el botón, dispara.
- Insertar la tira por la parte de los electrodos negros, ya que la parte amarilla o dorada sirven para absorber la sangre.

Algo importante a considerar son las famosas «E» (E1, E2, E3, E4, E5, E6 - mensajes de error), que aparecerán con algún número dependiendo del glucometro, por lo que es importante leer el instructivo correspondiente (Fig. 3).

Las razones más frecuentes por las que un glucometro marca error son:

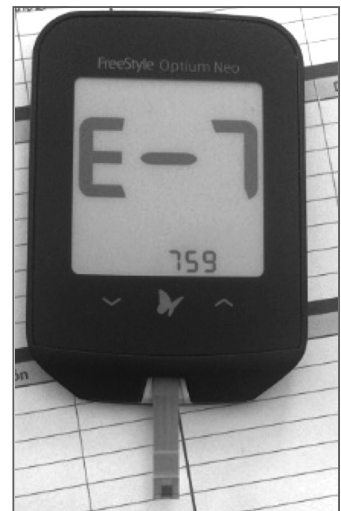


Figura 3. Códigos de error (consultar manual del fabricante).



Figura 4. Pasos para medición de Glucemia.

- Si la temperatura es demasiado alta o baja.
- Si la cantidad de sangre es incorrecta para tomar la lectura: en la mayoría de los casos será porque se pone demasiada o muy poca sangre. Es por ello por lo que hay unas líneas discretas que indican hasta donde deberá ser la absorción de sangre.
- Hubo un problema con la tira: no estaba bien colocada o la tira está caducada o dañada.
- Se aplicó la gota de sangre demasiado pronto.
- El nivel de glucosa es demasiado alto y marca error o «HI»; en caso de hipoglucemia severa o grave, marcará «LO».
- La pila está muy baja.
- La hora y la fecha del glucómetro están desajustados.
- Al insertar la tira al glucómetro generalmente nos pide confirmar el código que viene en el envase de las tiras reactivas, aunque en los glucómetros más modernos este paso ya no es necesario. Una vez que la tira reactiva se inserta en el glucómetro, nos pedirá la sangre –en la pantalla aparecerá una gota de sangre–, después se realiza la punción y al salir la gota se acerca el glucómetro al dedo para que la tira absorba la sangre. En 6-8 s dará el resultado.
- Es importante revisar la fecha de caducidad, pues si las tiras están vencidas es probable que nuestros niveles salgan alterados.
- Hay que tener sumo cuidado de no revolver las tiras: algunas vendrán en empaque individual, y hay que evitar sacarlas y juntarlas, ya que se deben tratar con cuidado, pues por estos descuidos se pueden alterar los niveles de glucosa.

Quizá se piense que el glucómetro puede tener equivocaciones o nos preguntemos qué tan exacto es. Hoy por hoy, los medidores de glucosa a los que se tiene acceso deben cumplir con los criterios de exactitud de las normas NOM 015,11.8.1.2² e ISO 15197:2013³, que obliga a una exactitud de $\pm 15\%$ para concentraciones de glucosa ≥ 100 mg/dl y de ± 15 mg/dl cuando ésta sea inferior a 75 mg/dl, reduciendo así el riesgo de error (Fig. 4).

Monitoreo para pacientes con diabetes *mellitus* tipo 1

En los pacientes con diabetes tipo 1 es esencial el componente del monitoreo; es una de las principales actividades que el paciente o sus padres tendrán que aprender para poder tomar decisiones. Los pacientes con diabetes tipo 1

Tabla 1. Monitoreo intensivo

Día	Ayuno	Posprandial 2 h después del desayuno	Precomida/ antes de comer	Posprandial 2 h después de la comida	Precena/ antes de cenar	Posprandial 2 h después de la cena	03:00 a. m.
Lunes	X	X	X	X	X	X	X
Martes	X	X	X	X	X	X	X
Miércoles	X	X	X	X	X	X	X
Jueves	X	X	X	X	X	X	X
Viernes	X	X	X	X	X	X	X
Sábado	X	X	X	X	X	X	X
Domingo	X	X	X	X	X	X	X

tendrán que llevar un control más frecuente, pues de ello depende el uso de insulina rápida para el conteo de carbohidratos, así como para las correcciones necesarias. En un principio, el monitoreo será intensivo, hasta 7/8 veces al día (Tabla 1), y en muchas ocasiones así se mantiene; en otras quizá se reduzcan algunas de las tomas, entre 3 y 4 veces al día⁴.

Monitoreo intensivo

En un principio se tendrá que observar este monitoreo los próximos 3-5 días para poder realizar un ajuste.

Es importante resaltar la toma antes de dormir, pues ésta nos ayudará a tomar las medidas necesarias para evitar, en lo posible, una hipoglucemia nocturna, la cual se presenta generalmente entre las 2:00 y las 4:00 de la madrugada⁴.

En terapias con múltiples dosis de insulina, el monitoreo sirve para calcular las correcciones, los *bolus* preprandiales y la insulina basal que cada uno requiera, así como para revisar las hiperglucemias o hipoglucemias, las cuales se podrán controlar adecuadamente con el tiempo oportuno. Es importante considerar que, cuando hay hiperglucemia, se pueden presentar cetonas, las cuales también deberán medirse para evitar una cetoacidosis, sobre todo en días de enfermedad o si se utiliza una microinfusora de insulina⁴.

Para indicar o elegir el monitoreo de acuerdo con las necesidades del paciente, la *American Association of Diabetes Educators* (AADE) indica que hay que considerar:

- Edad.
- Características físicas y metales.
- Modalidad de tratamiento.
- Grado de control glucémico.
- Disponibilidad de recursos.

Tabla 2. Monitoreo intermitente

Día	Ayuno	Posprandial 2 h después del desayuno	Precomida/ antes de comer	Posprandial 2 h después de la comida	Precena/ antes de cenar	Posprandial 2 h después de la cena
Lunes	X	X				
Martes			X	X		
Miércoles					X	X
Jueves	X	X				
Viernes			X	X		
Sábado					X	X
Domingo	X	X				

- Horarios del paciente.
- Enfermedades agudas o embarazo.
- Intereses individuales.
- Aceptación del paciente⁵.

Monitoreo para pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2

En los pacientes que viven con diabetes tipo 2 el automonitoreo es mucho menos intensivo; sin embargo, es una parte fundamental del tratamiento, pues éste nos ayudará a decidir qué comer, si podemos hacer ejercicio o no y, por supuesto, ayudará al médico a ser más certero en los ajustes.

Estos cambios se deben tener de por vida. Es importante saber en qué niveles te encuentras constantemente y no vivir ciego a ello, pues de ello también dependen las complicaciones futuras, que lamentablemente son irreversibles. Es importante destacar que el monitoreo deberá ser personalizado e irá disminuyendo conforme pase el tiempo; si uno logra conocerse muy bien con la enfermedad, es probable que la frecuencia de los monitoreos sea sólo de tres veces por semana.

La AADE tiene unas guías que sugieren diversos tipos de monitoreo (Tabla 2), por ejemplo:

- Una vez al día: podemos rotar tiempos, alternar con glucosas preprandiales y posprandiales, variar las glucosas en ayuno.
- Dos veces por día: dos capturas preprandiales o posprandiales de cualquier alimento (desayuno, comida o cena). Se rotan los días y se captura el de ayuno (Tabla 3).

El tipo de monitoreo depende de cada paciente; sin embargo, las mediciones periódicas de glucosa en ayuno van a dar la evaluación del grado de control de una persona que vive con diabetes⁵.

Tabla 3. Monitoreo. Rotación diaria; una vez al día.

Día	Ayuno	Posprandial 2 h después del desayuno	Precomida/ antes de comer	Posprandial 2 h después de la comida	Precena/ antes de cenar	Posprandial 2 h después de la cena
Lunes	X					
Martes		X				
Miércoles			X			
Jueves				X		
Viernes					X	
Sábado						X
Domingo						

Monitoreo de la diabetes gestacional

Como se he venido comentando, el monitoreo será diferente en cada uno de los pacientes y de la diabetes que presente. En el caso de la diabetes gestacional, hay que tomar en cuenta dos puntos importantes para el monitoreo:

- Si la paciente ya presenta diabetes.
- Si la paciente presenta diabetes durante el embarazo¹.

La elección del programa de monitoreo va a depender de las características de la paciente, del tipo de diabetes, de la edad, del tratamiento del tratamiento que se haya indicado el médico así como los objetivos planteados durante el embarazo, entre otros aspectos.

En las pacientes con diabetes y embarazo que requieren insulina, el monitoreo será muy parecido al de los pacientes con diabetes tipo 1, es decir, será intensivo (Tabla 1).

Sin embargo, las mujeres que no requieran insulina y sólo se mediquen con hipoglucemiantes orales, dieta y ejercicio, las mediciones serán preprandiales y posprandiales y cuando las glucemias se encuentren fuera de los rangos planeados¹.

Metas de control

Las metas de control varían de acuerdo con la asociación a la que se refiera. En México nos regimos por lo que indica la ADA, que sugiere los siguientes niveles para adultos con diabetes, a excepción de las embarazadas. Es posible que objetivos más o menos rigurosos sean apropiados para ciertas personas.

- HbA1c: 7%.
- Glucosa plasmática preprandial (antes de comer): 80-130 mg/dl.

- Glucosa plasmática posprandial (1-2 h después del inicio de la comida, a partir del primer bocado): menos de 180 mg/dl⁶.

Evidentemente sin olvidar lo siguiente:

- Desde cuándo se tiene diabetes.
- Edad/expectativa de vida.
- Trastornos paralelos a la enfermedad.
- Enfermedad cardiovascular conocida o complicaciones microvasculares avanzadas.
- Hipoglucemia asintomática.
- Consideraciones individuales de los pacientes⁷.

En las pacientes embarazadas, los valores plasmáticos serán diferentes, pues deben ser más estrictos según la ADA. También es posible que ciertas personas requieran objetivos más o menos rigurosos:

- Ayuno o antes de una comida (preprandial): 95 mg/dl o menos.
- 1 h después de una comida (posprandial): < 140 mg/dl o menos.
- 2 h después de una comida (posprandial): < 120 mg/dl o menos¹.

TIPOS DE DISPOSITIVOS PARA EL MONITOREO DE GLUCEMIA

Dentro de esta variedad, y conociendo la mayoría de ellos, los glucómetros son para cada paciente, es decir, cada paciente que vive con diabetes tiene diferentes necesidades, y *por ende* los instrumentos o *gadgets* que maneje para la diabetes serán de acuerdo con sus necesidades.

Así pues, la elección del glucómetro debe ser personal, ya que cada paciente vive la enfermedad de una manera diferente, y mucho dependerá de las ventajas y beneficios que podamos obtener. La elección del glucómetro estará orientada por el profesional de la salud, que en este caso podría ser el educador en diabetes.

VENTAJAS Y DESVENTAJAS

Ventajas

Las ventajas del automonitoreo son varias, pues dentro de ellas está el poder conocer el movimiento de las glucemias, que nos servirá para tomar decisiones, es decir, si podemos comer y qué comer, si realizamos ejercicio, que tipo de colación comer antes de realizarlo, incluso si debemos llevar a cabo la actividad o no. Por otro lado, es muy importante para decidir si se corrige una hipoglucemia o hiperglucemia, que incluso pueden comprometer la vida.

Conviene tener en cuenta que, aunque utilicemos diversos dispositivos para la administración de insulina, el monitoreo de glucosa sanguínea es clave.

A día de hoy, la glucosa sanguínea es el estándar de oro para tomar este tipo de decisiones y tener la certeza de que se tomarán las decisiones correctas en cualquiera de las situaciones antes mencionadas.

Desventajas

No podemos dejar de mencionar las desventajas de este tipo de monitoreo, que se presentan como:

- Hipertrofias o cayos en los dedos por la constancia de piquetes, sobre todo con diabetes tipo 1, quizá por la falta de rotación. Sin embargo, es común que esto suceda y que con el tiempo se complique la salida de la sangre. A pesar de ello, podemos encontrar otros puntos de punción, como la palma de la mano, el lóbulo de la oreja e incluso algunos sugieren el antebrazo.
- Dolor en cada punción de los dedos: en este caso es importante ver en qué número está el lancetero para contemplar la fuerza con la que sale la lanceta.
- Es probable que, por la falta de asepsia (limpieza de las manos), se pueda contraer alguna infección.
- Pérdida de sensibilidad en la zona donde se realizan las punciones.

COMENTARIOS Y RECOMENDACIONES FINALES

Para concluir, el monitoreo es parte clave de la vida de un paciente con diabetes para poder tomar determinadas decisiones, desde las más sencillas hasta las más complicadas, que incluso pueden comprometer la vida del paciente.

Es importante tener varios glucómetros de acuerdo con la vida diaria y las necesidades de cada uno, pues ello ayudará a no perder la secuencia y, sobre todo, a saber que las decisiones que se toman están de acuerdo con el plan establecido por el médico para llegar al control.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez Pastén LE. Guía para el paciente y educador en diabetes. México: Ed. Johnson & Johnson Medical; 2003. p. 71-190.
2. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus.
3. UNE-EN ISO 15197:2013, Sistemas de ensayo para diagnóstico in vitro.
4. Wolpert H. Intensive Diabetes Management. EE.UU.: American Diabetes Association; 2016. p. 120-3.
5. Mensing C. The Art & Science of Diabetes Self-Management Education Desk Reference. Chicago: American Association of Diabetes Educators; 2014. p. 210.
6. Mehta R, Almeda Valdés P. Viviendo con diabetes: un manual práctico. México: Ed. Alfil; 2009. p. 35-168.
7. Bailey TS, Grunberger G, Bode BW, et al. American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology 2016 Outpatient Glucose Monitoring Consensus Statement. *Endocr Pract.* 2016;22(2):231-61.

Ventajas y desventajas de la hemoglobina glucosilada para el diagnóstico y seguimiento de la diabetes

Aili Lupita García Tuomola y Roopa Mehta Pravin

¿QUÉ ES LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA?

La hemoglobina es una metaloproteína en los glóbulos rojos que contiene hierro y es responsable del transporte del oxígeno sanguíneo. La estructura de la hemoglobina consiste en un tetrámero de dos pares de moléculas proteicas: dos cadenas α globina y dos cadenas no α globina. Los genes de α globina son *HbA1* y *HbA2*, mientras que los genes no α globina incluyen genes β , γ , δ . La molécula de hemoglobina adulta normal (HbA) está compuesta por dos cadenas α y dos cadenas β ($\alpha_2\beta_2$) y compone el 97% de la hemoglobina adulta normal. Sólo el 6% de la HbA está glucosilada. Otros compuestos menores de hemoglobina pueden formarse a través de la modificación postranslacional de la HbA; éstos incluyen hemoglobinas A1a, A1b y A1c. De estas hemoglobinas minoritarias, la más abundante es A1c, la cual está formada por la condensación de hemoglobina y glucosa, ambas presentes en altas concentraciones en los eritrocitos. Este proceso ocurre de manera lenta y continua a lo largo de la vida del eritrocito (120 días)¹.

La formación de A1c es directamente proporcional a la concentración promedio de glucosa dentro del eritrocito durante su vida media¹. En general, la glucosilación ocurre de manera no enzimática cuando la glucosa reacciona con los grupos amino de las proteínas para formar una cetamina estable, conocida como el complejo de Amadori². Así pues, cuánta más hiperglucemia exista, mayor será la formación de A1c¹. De todas las proteínas glucosiladas, la hemoglobina glucosilada (HbA1c) fue escogida como marcador de control en los pacientes con diabetes debido a la estabilidad del complejo de Amadori². Esto hace de la HbA1c un excelente marcador del control glucémico durante los últimos 120 días de vida media del eritrocito¹.

La HbA1c es ampliamente aceptada como medida de control glucémico de los últimos tres meses, y en estudios epidemiológicos ha demostrado correlacionarse con el riesgo de desarrollar complicaciones asociadas a la diabetes. En numerosos estudios se ha provisto evidencia para el uso clínico de la HbA1c,

Tabla 1. Correlación entre la A1c y el promedio de glucosa estimada

A1c (%)	Glucosa promedio (mg/dl)
6	126
6.5	140
7	154
7.5	160
8	183
8.5	197
9	212
9.5	226
10	240

Adaptado de Hare, et al.³.

entre ellos el DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) y el UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*)³.

Es importante recordar que la HbA1c representa un promedio ponderado de los niveles de glucosa de los tres meses previos¹. Los últimos 30 días son los que mayor impacto tienen en el valor de la hipoglucemia glucosilada, mientras que los últimos 90-120 días sólo representan un valor del 10%².

En la tabla 1 se muestra la correlación entre la A1c y el promedio de glucosa estimada. Como regla general, un cambio del 1% en la HbA1c representa un cambio de 29 mg/dl de glucosa estimada. La relación entre A1c y el promedio de glucosa estimada se describe en la siguiente fórmula²:

$$G_{\text{mg/dl}} = 28.7 \times \text{A1c} - 46.7$$

HEMOGLOBINA GLUCOSILADA Y SUS VARIANTES

Las variantes de la hemoglobina pueden convertir en un reto la interpretación de la HbA1c, ya que los pacientes pueden presentarse con valores falsamente elevados o disminuidos dependiendo del método de medición o el ensayo utilizado. Las variantes más comunes son la de las hemoglobina S y C. La presencia de estas variantes puede sospecharse en las siguientes situaciones:

- Si existe discordancia entre el monitoreo en casa del paciente y los resultados de HbA1c.
- Cuando se encuentra una HbA1c > 15%.
- Si hay una discordancia muy grande cuando la muestra se repite utilizando diferentes métodos de medición.

En los pacientes con variantes homocigotas se recomienda utilizar métodos alternativos de medición de glucosilación¹.

ESTANDARIZACIÓN DE LOS EXÁMENES DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

Existen dos maneras de medir la A1c. La primera consiste en separar la fracción A1c de las otras fracciones de hemoglobina, e incluye los métodos de cromatografía y electroforesis. La segunda forma consiste en usar un antígeno contra A1c con el método de inmunohistoquímica. Los más utilizados son: cromatografía líquida, cromatografía con boronato, inmunoensayo y ensayos enzimáticos².

La variedad de ensayos para medir la A1c provoca una falta de estandarización, lo que en ocasiones provoca que estas mediciones sean poco comparables. Para resolver esta situación, en 1997 se creó el Programa Nacional de Estandarización de Glucohemoglobina (NGSP) para estandarizar los resultados de la HbA1c de los estudios DCCT y UKPDS, que se diseñaron para valorar la asociación entre el control glucémico y las complicaciones crónicas. Cuando la HbA1c se mide en un laboratorio certificado por el NGSP, un valor de A1c > 0.5% se considera clínica y estadísticamente significativo².

FACTORES QUE ALTERAN EL VALOR DE LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

La HbA1c no es una medición directa de la glucosa, sino más bien una medición indirecta de ésta, ya que mide la proporción de proteínas de la hemoglobina a las que se les ha unido glucosa.

Cualquier condición que afecte a la vida media del eritrocito o disminución del recambio de éstos expone a los glóbulos rojos a glucosa durante un mayor tiempo, lo que resulta en niveles falsamente elevados. De igual manera, cualquier condición que disminuya la vida media del eritrocito o aumente el recambio de éstos acorta la exposición celular a glucosa, lo que produce niveles de A1c menores (Tabla 2)¹.

Además, los niveles de HbA1c tienden a aumentar con la edad y suelen estar elevados en diferentes grupos étnicos (los afroamericanos tienen niveles más elevados de HbA1c que las personas de ascendencia nórdica)².

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE UTILIZAR LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA DIABETES

Véanse tablas 3 y 4.

ALTERNATIVAS A LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA (OTRAS PROTEÍNAS GLUCOSILADAS: FRUCTOSAMINA, 1,5-ANHIDROGLUCITOL, ALBÚMINA GLUCOSILADA)

Como ya se ha comentado, existen situaciones en las que la HbA1c no es de utilidad para la valoración del control glucémico. En estas situaciones, para

Tabla 2. Condiciones asociadas con valores falsos en la HbA1c

	Efectos en la HbA1c	Mecanismo
Anemia de bajo recambio	Falso aumento	Anemias asociadas a deficiencia de hierro, vitamina B ₁₂ o folatos
Anemia de alto recambio	Falsa disminución	Pérdidas agudas o anemias hemolíticas
Asplenia	Falso aumento	Aumento vida media de eritrocitos
Esplenomegalia	Falsa disminución	Disminución vida media de eritrocitos
Uremia	Falso aumento	Formación y detección de carbamil-hemoglobina
Hipertrigliceridemia severa	Falso aumento	Con niveles > 1,750 mg/dl
Hiperbilirrubinemia severa	Falso aumento	Con niveles > 20 mg/dl
Consumo crónico de alcohol	Falso aumento	Formación de complejo acetaldehído-HbA1
Embarazo	Falsa disminución	Disminución vida media eritrocitos de 120 a 90 días
Vitamina E	Falsa disminución	Disminución de glucosilación
Ribavirina e interferón α	Falsa disminución	Hemólisis glóbulos rojos
Transfusión	Falso aumento	Glucosa en medio de almacenamiento
	Falsa disminución	Dilución
Variantes de hemoglobina	Falso aumento o disminución	Alteración depende del método de medición. La alteración se observa sobre todo en variantes homocigotas
Insuficiencia renal crónica	Falsa disminución	Anemia crónica, uso de eritropoyetina

Adaptado de Radin¹.

la medición de glucosa existe la posibilidad de utilizar otros marcadores, como proteínas glucosiladas, fructosamina, albúmina glucosilada y 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG), o el monitoreo continuo de glucosa^{1,5}.

Dentro de la medición de proteínas glucosiladas, la fructosamina es la alternativa que más se utiliza. La fructosamina se basa en la medición de proteínas séricas glucosiladas, que incluye también a la albúmina glucosilada^{1,5}.

La medición de fructosamina mide el producto formado por reacciones no enzimáticas entre glucosa y albúmina. Como la vida media de la albúmina es menor que la del eritrocito (20 vs. 120 días), la fructosamina refleja un periodo

Tabla 3. Ventajas de utilizar la HbA1c en el diagnóstico y seguimiento de la diabetes

La HbA1c captura la hiperglucemia crónica mejor que la GA o la OGTT	Tanto la GA como la OGTT sólo representan un único momento en el día, mientras que la HbA1c representa el promedio de cientos de niveles de GA y posprandiales
La HbA1c muestra adecuada correlación con las complicaciones microvasculares	La prevalencia de retinopatía aumenta con niveles de HbA1c entre 6.5 y 7%
No se requiere ayuno para realizar la medición de la HbA1c	Además, las perturbaciones agudas como estrés, dieta y ejercicio tampoco tienen un impacto en la HbA1c
La HbA1c tiene una estabilidad preanalítica mayor que la glucosa plasmática	Los niveles de glucosa pueden verse afectados por la ausencia de sustancias antiglicolíticas en tubos de recolección o debido al consumo de glucosa en el momento previo al procesamiento de la muestra
La estandarización de A1c no es inferior a la estandarización de cualquier ensayo de glucosa	La medición de la glucosa no es siempre reproducible y presenta una diferencia entre laboratorios de hasta el 41%
La variabilidad biológica de A1c es menor que la de la GA	El coeficiente de variación de A1c, GA y OGTT es del 3.6, 5.7 y 16.6%, respectivamente
La susceptibilidad individual a glucosilación puede ser considerada información adicional para valorar el riesgo de complicaciones	Algunas personas tienen niveles de HbA1c no concordantes con el monitoreo de glucosa. Esta diferencia se conoce como índice de glucosilación de hemoglobina. Los sujetos que tienen un nivel más elevado de este índice tienen mayor riesgo de presentar nefropatía o retinopatía a pesar del control glucémico. HbA1c no sólo mide la hiperglucemia crónica, sino también la susceptibilidad personal a la glucosilación proteica y el riesgo de complicaciones
Costo del ensayo	A pesar de ser más caro de inicio, al evitar repetir estudios de GA o OGTT para el diagnóstico de la diabetes disminuye los costos a largo plazo

Adaptado de Bonora, et al.⁴.

más corto de glucemia comparado con la A1c, lo que da información más certera del control reciente. Pero al depender de la albúmina, su uso se limita a pacientes con hipoproteinemia/hipoalbuminemia, así como a pacientes con síndrome nefrótico o falla hepática. Su uso se reserva a situaciones en las que la HbA1c es inexacta¹.

1,5-anhidroglucitol plasmático es un polirol que se encuentra en la dieta. La reabsorción renal de 1,5-AG es inhibida de manera competitiva por la glucosa.

Tabla 4. Desventajas de utilizar la HbA1c en el diagnóstico y seguimiento de la diabetes

La diabetes se define clínicamente como glucosa sérica elevada, no como glucosilación de proteínas	La elevación de HbA1c se observa posterior a hiperglucemia, por lo que diagnosticar diabetes utilizando A1c sucede posterior a la hiperglucemia. Este tiempo puede retrasar el tratamiento y conducir a consecuencias clínicas negativas
La HbA1c es un pobre marcador de las anomalías fisiopatológicas de la diabetes	La HbA1c es un pobre indicador de lo que ocurre en el estado posprandial. La medición de glucosa posprandial es un marcador muy exacto de la funcionalidad de la célula β . La HbA1c captura solamente la hiperglucemia crónica, pero no detecta la hiperglucemia aguda
La HbA1c tiene pobre sensibilidad para el diagnóstico de la diabetes	El diagnóstico de diabetes basado en A1c no identifica a una gran parte de la población con diabetes temprana, que sólo puede identificarse con la OGTT (30 vs. 90%)
La glucosa posprandial es un mayor predictor de riesgo cardiovascular que la HbA1c	La OGTT es el único marcador glucémico estadísticamente significativo para predecir la mortalidad y el riesgo cardiovascular
La A1c no puede utilizarse en todos los pacientes	Rasgos anormales de hemoglobina, enfermedades y medicamentos interfieren con la medición de la HbA1c

Adaptado de Bonora, et al.⁴.

Por lo tanto, existe una correlación negativa entre los niveles de 1,5-AG y el control glucémico, reflejando típicamente niveles de glucosas de hasta dos semanas antes. Sobre todo resulta útil para detectar hiperglucemia posprandial y variabilidad glucémica, especialmente en la presencia de A1c en metas. No puede utilizarse en pacientes con falla renal, embarazo o enfermedad hepática^{1,5}.

Aunque la fructosamina, la albúmina glucosilada y la 1,5-AG se correlacionan con los niveles de glucosa plasmática, es importante recordar que sólo la HbA1c es el estándar de oro entre todas estas pruebas, ya que ha sido la única validada como parámetro asociado al control glucémico y complicaciones a largo plazo asociadas a la diabetes¹ (Tabla 5).

CONCLUSIONES

En conclusión, la HbA1c es una prueba precisa que ha sido estandarizada y útil en diversos escenarios clínicos para conocer las complicaciones a corto y largo plazo asociadas con la diabetes. Al utilizarla hay que ejercer precaución al interpretar los niveles de HbA1c en pacientes embarazadas, anémicos, pacientes que consumen ciertos medicamentos o con falla renal.

Tabla 5. Características de los índices alternativos para el control glucémico

	Fructosamina	Albúmina glucosilada	1,5-AG	CGM
Periodo de tiempo reflejado	2-3 semanas	2-3 semanas	48 h-2 semanas	2-15 días (medición cada 5 min)
Mecanismo	Medición de reacción no enzimática de glucosa y proteína sérica (albúmina)	Medición de reacción no enzimática de glucosa y proteína sérica (albúmina)	Reabsorción renal inhibida competitivamente por la glucosa (correlación negativa con niveles de glucosa)	Medición de glucosa intersticial de manera continua
Sitio de medición	Suero	Suero	Suero	Líquido intersticial
Unidades	mmol/l	mmol/l	mg/ml	MI/dl
Condiciones en las que puede ser útil	Valoración de cambio reciente en glucosa promedio	Enfermedad renal terminal	Valoración del control posprandial	Valoración de la variabilidad glucémica
Condiciones en las que no es confiable	Hipoproteinemia Uremia Lipemia	Hipoproteinemia Uremia Lipemia	Falla renal Embarazo Enfermedad hepática crónica	Con la ingestión de paracetamol o vitamina C

Adaptado de Radin¹. GCM: monitoreo continuo de glucosa

BIBLIOGRAFÍA

1. Radin MS. Pitfalls in hemoglobin A1c measurement: when results may be misleading. *J Gen Intern Med.* 2014;29(2):388-94.
2. Ang SH, Alias Y, Khor SM. Current aspects in hemoglobin A1c detection: A review. *Clin Chim Acta.* 2015;439:202-11.
3. Hare MJ, Shaw JE, Zimmet PZ. Current controversies in the use of haemoglobin HbA1c. *J Intern Med.* 2012;271:227-36.
4. Bonora E, Tuomilehto J. The pros and cons of diagnosing diabetes with A1C. *Diabetes Care.* 2011;34 Suppl 2:S184-90.
5. Cha SA, Ko SH. Association between estimated blood glucose levels and glycated hemoglobin levels. *Korean J Intern Med.* 2016;31(3):457-60.

Características del monitoreo continuo de glucosa

Mónica Gabriela Martínez Martínez

INTRODUCCIÓN

Durante el siglo pasado se observaron tres etapas de tecnología para el monitoreo del control de la diabetes: en la primera mitad del siglo xx, los pacientes se monitoreaban mediante pruebas de glucosa en orina; en la segunda mitad del siglo, se utilizó el monitoreo intermitente de glucosa en sangre por medio de glucómetros. El comienzo del siglo xxi marca una nueva era en la atención al paciente con los avances logrados en la tecnología del monitoreo continuo de glucosa (MCG), lo que sería la tercera etapa¹.

El presente capítulo tiene como finalidad proporcionar una descripción general del MCG.

31

DESCRIPCIÓN Y OBJETIVO DEL MONITOREO CONTINUO DE GLUCOSA

El MCG es un estudio que permite valorar la glucosa cada 5 min y la tendencia glucémica en tiempo real, ya que registra de forma continua los niveles intersticiales de glucosa. De este modo se puede obtener la mayor información sobre la fluctuación de los niveles de glucosa en sangre a lo largo del día para tomar las mejores decisiones de tratamiento².

A diferencia de las pruebas tradicionales de glucosa en sangre en un punto en el tiempo, que proporcionan datos discretos y altamente precisos sobre los niveles actuales de glucosa en sangre, el MCG obtiene múltiples lecturas de glucosa bastante precisas. Aunque no es tan preciso como el monitoreo capilar en las comparaciones punto a punto, el análisis de estas múltiples lecturas no sólo facilita la identificación retrospectiva de las tendencias de la glucosa a lo largo del día, sino que también puede predecir el nivel de glucosa en el momento. En otras palabras, mientras que el monitoreo capilar produce resultados individuales más precisos, los datos del MCG presentan una evaluación general más precisa del pasado, presente y futuro inmediato del estado glucémico¹.

Existen el MCG profesional y el personal. La diferencia entre ambos radica en que el MCG personal es una herramienta para el paciente en donde puede ver su glucosa en tiempo real y así tomar decisiones en el momento para su control. A su vez, el MCG personal se puede diferenciar entre un MCG vinculado

a una bomba de insulina, para aquellos pacientes que se encuentren con dicho tratamiento, y el MCG personal en donde pueden observar la glucosa en tiempo real en un monitor, como un sistema de monitoreo para el seguimiento y control de su diabetes. Este último aún no está disponible en México.

El MCG profesional, en cambio, es una prueba ciega, lo que lo convierte en un mejor sistema de evaluación en donde el paciente no puede modificar sus conductas de alimentación o ejercicio para compensar sus niveles de glucosa en tiempo real.

El único dispositivo diseñado exclusivamente para un MCG profesional es el iPro2 (Medtronic). El FreeStyle Navigator II (Abbott), el G4 PLATINUM (Dexcom), el MiniMedParadigm Veo y el MiniMed 640G (Medtronic) son dispositivos de MCG personales que se pueden usar para el MCG retrospectivo, ya que permiten el análisis histórico de los perfiles de glucosa. Vibe, Paradigm Veo, MiniMedParadigm Veo y MiniMed 640G también son bombas de insulina, pero se pueden usar para el MCG por sí mismas. El FreeStyle Libre representa un nuevo concepto denominado «monitoreo de glucosa *flash*». Este medidor de glucosa permite un acceso limitado al MCG; al pedir escanear el sensor y los valores de glucosa almacenados, éstos están disponibles para el análisis del MCG retrospectivos. Todos los sistemas se basan en mediciones intersticiales de glucosa utilizando sensores de glucosa-oxidasa. En México sólo está disponible el iPro2 como MCG profesional y el FreeStyle como monitoreo de glucosa *flash*³.

Con respecto a la precisión de los valores del sensor de glucosa, sólo el iPro2 calcula la correlación diaria y la diferencia media absoluta entre la glucosa capilar de las calibraciones y la glucosa intersticial de los sensores. Esto es importante para que los profesionales de la salud tengan en cuenta todos los criterios de calidad disponibles antes de realizar una prueba de MCG³.

Algunas diferencias entre el iPro2 y el FreeStyle Libre son³:

- El iPro2 almacena un valor promedio de glucosa cada 5 min, después de medir la glucosa intersticial cada 10 s. En 24 h se obtienen un total de 288 mediciones cada día. El FreeStyle almacena las mediciones de glucosa intersticial cada 15 min, por lo que en 24 h se obtienen 96 mediciones.
- El iPro2 está aprobado para colocarse en tejido subcutáneo del brazo, abdomen o espalda baja, mientras que el FreeStyle está aprobado para colocarse solamente en el brazo.
- El iPro2 requiere 3-4 calibraciones por día y el FreeStyle Libre viene calibrado de fábrica.
- La vida del sensor del iPro2 es de 6 días, mientras que la del FreeStyle es de 14 días.
- El iPro2 es una prueba ciega, por lo que no se pueden ver los niveles de glucosa en tiempo real; el FreeStyle Libre muestra el valor de glucosa intersticial en cada escaneo.

En Japón se midió el monitoreo de glucosa entre el FreeStyle Libre y el iPro2 en pacientes con diabetes *mellitus*, en donde las concentraciones de glucosa se midieron simultáneamente usando los 2 dispositivos en 10 pacientes y se evaluó de acuerdo entre ellos. Los autores concluyeron que los dos sistemas son

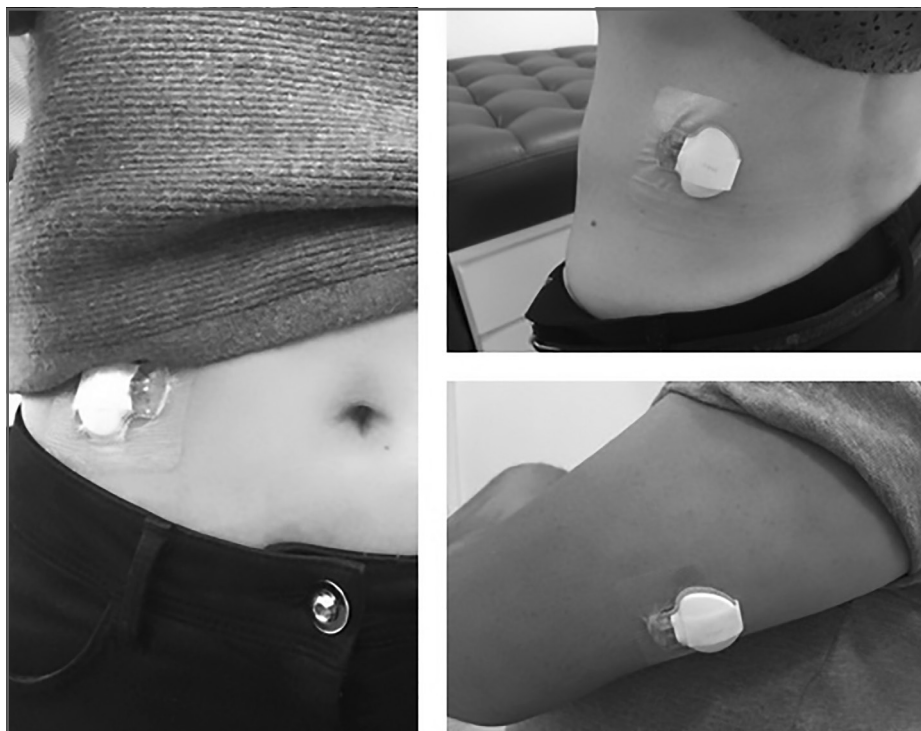


Figura 1. Sitio de colocación del iPro2: abdomen, espalda baja o glúteo y brazo.

clínicamente aceptables, pero los valores de glucosa tienden a ser más bajos cuando se generan con FreeStyle Libre que con iPro2. Estos datos deberían ser útiles cuando se consideran tratamientos terapéuticos basados en los valores de glucosa proporcionados por dichos sistemas⁴.

La precisión y la confiabilidad del MCG son esenciales para la detección efectiva de hipoglucemias e hiperglucemias. Los sensores que se utilizan en la actualidad para el iPro2 son ENLiTE, los cuales son muy precisos, con una diferencia relativa absoluta inferior al 14%. La diferencia absoluta relativa se emplea para determinar la precisión de la calibración del sensor respecto a las lecturas del medidor de glucosa en sangre: cuanto menor sea el porcentaje, más preciso es el sistema de medición. La diferencia relativa absoluta se calcula restando el valor de glucosa de referencia del valor de glucosa obtenido usando el dispositivo experimental. Este valor absoluto (siempre positivo) se divide luego por el valor de glucosa de referencia, que se multiplica por 100 para obtener un porcentaje⁵.

SISTEMA DEL MONITOREO CONTINUO DE GLUCOSA IPRO2

El MCG iPro2 es un sistema que consiste en un sensor desechable (microfilamento de oro con un revestimiento de glucosa oxidasa) conectado a un transmisor llamado iPro2. El sensor se coloca en el tejido subcutáneo del abdomen,

del área superior de la nalga o del brazo usando un dispositivo de inserción. Posteriormente se conecta el iPro2 (grabador) al sensor (Fig. 1). El sensor mide continuamente la concentración de glucosa del líquido intersticial cada 10 s y luego el iPro2 almacena un valor promedio de glucosa cada 5 min, para obtener un total de hasta 288 mediciones cada día.

Después de al menos 72 h o regularmente cada 7 días, la información del iPro se puede descargar a una computadora para el análisis de los datos por medio de un programa de *software* que facilita la presentación de los datos en varios formatos.

En resumen, el MCG iPro2 está destinado para uso exclusivamente por prescripción facultativa, no permite que los datos estén disponibles directamente para los pacientes en tiempo real, proporciona datos que el profesional de la salud podrá revisar una vez finalizado el intervalo de registro (144 h), está destinado a un uso esporádico, más que a un uso diario, y debe utilizarse exclusivamente como suplemento, y no como sustituto, de las mediciones de glucosa capilar.

Durante el estudio los pacientes deben realizar al menos tres lecturas del medidor de glucosa en sangre al día para evitar intervalos sin datos, y dichas lecturas deben registrarse en momentos estables de glucosa, por ejemplo, antes de desayunar, comer y cenar. El objetivo de realizar la lectura de glucosa en sangre es calibrar las mediciones del sensor. El *software* para la descarga de datos, llamado CareLink iPro, necesita al menos una lectura del medidor de glucosa en sangre dentro del rango previsto cada 12 h. Las lecturas erróneas del medidor de glucosa en sangre pueden ser ignoradas por el CareLink iPro y detener el trazado gráfico del sensor hasta la siguiente lectura correcta del medidor. En consecuencia, es importante dejar bien claras las instrucciones al paciente antes del estudio para evitar tener que repetirlo y desperdiciar un sensor.

Para obtener el reporte con la mayor información posible, se pide al paciente que lleve un registro de glucosa capilar (3 al día), descripción de alimentos y medicamentos, intensidad del ejercicio e intervalo de sueño. Los datos se pueden registrar por medio de la aplicación iPro2 (Android/iOS) o manualmente en una hoja de registro.

El paciente puede ducharse y nadar sin necesidad de quitarse el iPro2 o el sensor. El iPro2 y el sensor mantienen la estanqueidad durante un máximo de 30 m, hasta una profundidad de 2.4 metros. No hay límite de tiempo para nadar en la superficie del agua o para ducharse. Es necesario retirar el iPro2 (pero el sensor puede permanecer insertado) antes de hacerse una radiografía, tomografía computarizada (TC) o imágenes por resonancia magnética (MRI); después, simplemente se vuelve a conectar el iPro2.

Reporte de resultados - Informes del Carelink iPro

Los informes del CareLink iPro muestran un máximo de siete días de datos de estudio y se generan en formato PDF. Se puede modificar la configuración de informes de cada paciente, así como el intervalo de referencia y los horarios de las comidas.

Los reportes que se obtienen con el MCG del iPro son los siguientes:

- Captura de patrones: muestra una estadística general que incluye el promedio de glucosa, una hemoglobina calculada y el tiempo en rango a lo largo del estudio. También muestra los patrones identificados y menciona algunas de las posibles causas, con un máximo de tres patrones observados.
- Superposición diaria: muestra la curva de glucosa para cada día en un único gráfico de 24 h para identificar las tendencias a lo largo del estudio. Este informe proporciona también información estadística diaria, incluido un resumen de excursiones de valores máximos altos y bajos, y gráficos circulares de distribución de la duración. Los gráficos de distribución de la duración muestran qué porcentaje de cada día pasa el paciente por encima, por debajo y dentro del rango objetivo.
- Superposición por comidas: muestra la curva de glucosa del sensor de cada día del estudio, dividida en periodos de comida y periodo nocturno. Los gráficos de superposición por comidas se crean solamente si se han introducido eventos de comida en el libro de registro o en la App CareLink iPro. Este informe alinea la curva del sensor de glucosa antes y después de cada comida y es especialmente útil si los pacientes hacen comidas a distintas horas cada día; es decir, que por medio de este informe se puede analizar la glucosa preprandial y la posprandial para hacer los ajustes oportunos en el tratamiento.
- Resumen diario: muestra un resumen de cada día que incluye la curva de la glucosa del sensor y eventos como comidas, medicamentos y ejercicio.
- Notas del paciente: muestra todo el registro del paciente, incluyendo la descripción de los alimentos, medicamentos, ejercicio y mediciones de glucosa capilar con la hora exacta. Con este reporte se puede relacionar la curva de glucosa de cada día en el reporte de resumen diario y muestra al paciente las posibles causas del comportamiento de su glucosa, para empoderarle al cambio de comportamientos y adopción de conductas saludables.

Los reportes principales son: superposición diaria, superposición por comidas y resumen diario. Sin embargo, el reporte de superposición diaria es el que muestra de forma general las tendencias, promedios, desviación estándar, coeficiente de variación, valores máximos y mínimos y distribución de tiempo en rango (Fig. 2).

Una de las más grandes ventajas del MCG profesional iPro2 es que se puede analizar la variabilidad glucémica por medio del coeficiente de variación, el cual se puede calcular dividiendo la desviación estándar entre el promedio de glucosa y multiplicarlo por 100 para convertirlo a porcentaje. Un coeficiente de variación superior al 36% se asocia con riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares.

ANTECEDENTES DEL MONITOREO CONTINUO DE GLUCOSA

La mayoría de los estudios acerca del MCG se han realizado en pacientes con diabetes que habían recibido tratamiento antidiabético. En la actualidad, son pocas las investigaciones que han estudiado los perfiles de glucosa en

He, et al. investigaron a 50 pacientes (no obesos, con tolerancia a la glucosa normal y con presión arterial y perfil lipídico normales) utilizando el MCG durante un periodo de 72 h. Evaluaron la amplitud de las variaciones glucémicas y correlacionaron los valores con mediciones de glucosa capilar. Observaron que el 88% de los participantes presentaron variaciones glucémicas anormales asintomáticas (78% hiperglucemia y 10% hipoglucemia)⁸.

Chen⁹ y Chen¹⁰ documentaron en sus respectivos estudios que los valores de glucosa arrojados por el MCG son consistentes con los valores séricos de glucosa medidos durante una curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG). Esto confirma la eficiencia del MCG para detectar cambios rápidos en la concentración sérica de glucosa.

En un estudio en jóvenes prediabéticos con obesidad se comparó el desempeño diagnóstico del MCG con la hemoglobina glucosilada (HbA1c) y la CTOG. Se observó que el mejor método de detección de la hiperglucemia fue el MCG, seguido de la CTOG, la HbA1c y, por último, la glucemia en ayuno, prueba que tuvo el peor desempeño¹¹.

En otro estudio, Madhu, et al. estudiaron el perfil de glucosa de 24 h con un MCG en 20 pacientes obesos con familiares de primer grado con diabetes tipo 2. Los autores determinaron si era mejor que la CTOG para la detección temprana de la diabetes tipo 2. Encontraron que los pacientes de alto riesgo con tolerancia normal a la glucosa y prediabetes presentaron perfiles de glucosa de 24 h significativamente anormales utilizando el MCG, contribuyendo a mayor riesgo de desarrollar diabetes y riesgo cardiovascular. Concluyeron que pareciera que la CTOG subestima este riesgo y que el MCG puede servir como una mejor herramienta para detectar la variabilidad glucémica temprana. También mencionan que, de contar con más estudios que confirmen este hallazgo, el MCG puede ayudar a identificar con mayor sensibilidad a sujetos con riesgo de diabetes y enfermedades cardiovasculares para ofrecer intervenciones de manera temprana¹².

Mazze, et al. refieren que el MCG permite recolectar datos en condiciones de vida normales, lo que proporciona una ventaja excepcional para obtener información clínica importante, lo convierte en una herramienta sensible para detectar la tolerancia a la glucosa alterada y ayudará a establecer las metas de tratamiento en personas que viven con diabetes mellitus tipo 2 (DM2)¹³.

La variabilidad glucémica monitorizada mediante el MCG puede ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de diabetes y sus complicaciones, ya que identifica las tendencias de la glucosa, en lugar de los niveles glucémicos absolutos. Esta herramienta se considera fiable para evaluar la variabilidad de la glucosa no sólo en pacientes con diabetes, sino también en los individuos que no viven con esta condición, en los cuales resulta de gran importancia la prevención primaria¹⁴.

Expertos en salud pública de la *Food and Drug Administration* (FDA) presentaron un artículo en la revista *Tecnología y Terapia en Diabetes*, en el que el MCG MiniMed (Medtronic) mostró una disminución absoluta del 0.3% en la hemoglobina glucosilada. El autor del artículo declaró que, si esos hallazgos se sostienen por otros investigadores, entonces el uso del MCG podría resultar en una reducción sustancial de la morbilidad y la mortalidad asociadas a la diabetes.

También predijeron que una persona viviría un año adicional mediante el uso del MCG a lo largo de toda la vida con diabetes¹⁵.

CONCLUSIONES

El MCG iPro2 es un dispositivo tecnológico emergente que permite recolectar datos de glucosa en condiciones de vida rutinarias, proporcionando información extraordinaria con la cual podemos obtener datos clínicos importantes que no están fácilmente disponibles; sin embargo, no está aprobado como prueba para el diagnóstico de prediabetes ni diabetes.

Las indicaciones clínicas para usar el MCG son: evaluar el impacto de un ajuste en la terapia para mejorar el control, lograr un control glucémico más estricto sin causar hipoglucemia –especialmente en casos pediátricos, casos gestacionales y pacientes en unidades de cuidados intensivos–, diagnosticar el desconocimiento de la hipoglucemia y prevenir la hipoglucemia durante el sueño.

BIBLIOGRAFÍA

1. Klonoff DC. A review of continuous glucose monitoring technology. *Diabetes Technol Ther.* 2005;7(5):770-5.
2. Facchinetti A. Continuous Glucose Monitoring Sensors: Past, Present and Future Algorithmic Challenges. *Sensors (Basel).* 2016;16(12).
3. Joubert M, Baillot-Rudoni S, Catargi B, et al. Indication, organization, practical implementation and interpretation guidelines for retrospective CGM recording: A French position statement. *Diabetes Metab.* 2015;41(6):498-508.
4. Kumagai R, Muramatsu A, Fujii M, et al. Comparison of glucose monitoring between Freestyle Libre Pro and iPro2 in patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2019;10(3):851-6.
5. Keenan DB, Mastrototaro JJ, Zisser H, et al. Accuracy of the Enlite 6-day glucose sensor with guardian and Veo calibration algorithms. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14(3):225-31.
6. Wang C, Lv L, Yang Y, et al. Glucose fluctuations in subjects with normal glucose tolerance, impaired glucose regulation and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76(6):810-5.
7. Soliman A, DeSanctis V, Yassin M, Elalaily R, Eldarsy NE. Continuous glucose monitoring system and new era of early diagnosis of diabetes in high risk groups. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18(3):274-82.
8. Wang C, Zhong L, He L-P, et al. [Glycemic excursions in people with normal glucose tolerance in Chengdu]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2009;40(4):704-7.
9. Chen Z, Shen J, Xu LL, et al. Accuracy of a continuous glucose monitoring system in detection of blood glucose during oral glucose tolerance test. 2011;31(7):1256-8.
10. Chen T, Xu F, Su JB, et al. Glycemic variability in relation to oral disposition index in the subjects with different stages of glucose tolerance. *Diabetol Metab Syndr.* 2013;5(1):38.
11. Chan CL, Pyle L, Newnes L, et al. Continuous glucose monitoring and its relationship to hemoglobin A1c and oral glucose tolerance testing in obese and prediabetic youth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):902-10.
12. Madhu SV, Muduli SK, Avasthi R. Abnormal glycemic profiles by CGMS in obese first-degree relatives of type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(6):461-5.
13. Mazze RS, Strock E, Wesley D, et al. Characterizing glucose exposure for individuals with normal glucose tolerance using continuous glucose monitoring and ambulatory glucose profile analysis. *Diabetes Technol Ther.* 2008;10(3):149-59.
14. Monnier L, Colette C, Owens DR. Glycemic variability: the third component of the dysglycemia in diabetes. Is it important? How to measure it? *J Diabetes Sci Technol.* 2008;2(6):1094-100.
15. Tavis DR, Shoabi A. The public health impact of the MiniMed Continuous Glucose Monitoring System (CGMS)-an assessment of the literature. *Diabetes Technol Ther.* 2004;6(4):518-22.

Monitoreo continuo de glucosa como herramienta educativa para el paciente con diabetes

Mariana Galindo Guzmán

En los pacientes con diabetes *mellitus* (DM) es esencial un proceso continuo de educación para lograr un óptimo apego al tratamiento, y el médico y/o educador en diabetes tienen la labor de elegir las herramientas adecuadas para el correcto aprendizaje; las visuales y prácticas, como el monitoreo continuo de glucosa (MCG), suelen favorecer el entendimiento y la memoria¹.

El MCG es una excelente herramienta para dar al paciente un rol activo en el cuidado de su propia salud. Es una tecnología que le permite evaluar su desempeño de manera sencilla y práctica, y utilizar ese conocimiento para planear e implementar estrategias que le permitan lograr sus objetivos de control glucémico^{2,3}.

Cuando un paciente es propiamente educado, fomentamos su autoeficacia y se vuelve capaz de tomar decisiones correctas para el control de su enfermedad de manera independiente. La autoeficacia es la confianza en la propia capacidad de obtener los resultados deseados, y es bien conocido que ésta, junto con la motivación, son piezas clave para lograr el control glucémico^{4,5}.

Parte importante del tratamiento para la diabetes *mellitus* (DM) se basa en los cambios de estilo de vida, sobre todo cuando hablamos de dieta saludable, ejercicio y uso correcto de los medicamentos. El MCG ofrece al paciente y al profesional de la salud una herramienta para supervisar detalladamente los cambios en la glucemia influidos por el tipo, tiempo e intensidad de la actividad física, los horarios y frecuencia de comida, la calidad y cantidad de los alimentos consumidos, el efecto de los medicamentos y los horarios de sueño, el manejo del estrés, entre muchos otros factores, todo dentro de un mismo sistema fácil de entender y utilizar. Es una excelente manera de ayudar al paciente a ser consciente de la influencia que tiene su estilo de vida sobre su glucemia^{3,6}.

Con el MCG profesional se somete al paciente a un estudio ciego por un periodo de tiempo que puede durar entre 1 y 7 días. Dependiendo de los días y los objetivos del estudio, este periodo se puede organizar de diferentes maneras, aunque la más común es solicitar al paciente que lleve a cabo su rutina normal, sin ningún cambio en la alimentación ni en la actividad física, sueño, rutina de trabajo o medicamentos, para así observar el comportamiento de su glucemia dentro de su estilo de vida actual. Otra forma de organizarlo es

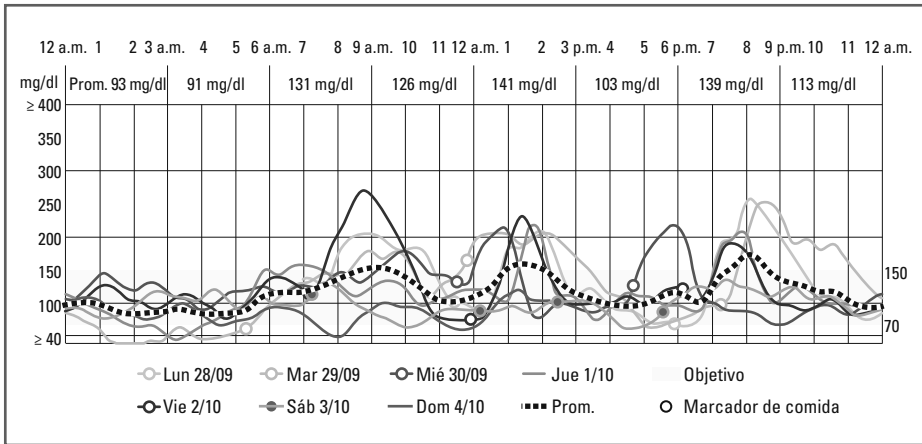


Figura 1. Gráfica de superposición diaria.

solicitándole que lleve a cabo su rutina habitual por tres días y a partir del cuarto empiece a realizar el hábito que queremos que cambie para favorecer el control glucémico. Ésta es una forma muy práctica que permite al paciente observar el beneficio de un hábito específico. Como estas dos, hay muchas maneras en las que el profesional de la salud puede organizar este periodo de estudio para obtener la información más relevante de acuerdo a lo que esté trabajando con cada paciente de manera personalizada.

Terminados los días de estudio, el paciente debe regresar con su médico/profesional de la salud para la descarga de datos. En esa sesión ambos realizarán un análisis detallado de los factores que generan el descontrol glucémico.

El MCG arroja 288 mediciones de glucosa al día, áreas bajo la curva, gráficas de tendencias, análisis por evento de comida, entre muchos otros datos, con los que el paciente puede sentirse abrumado al principio, por lo que, si se decide utilizar el MCG, el profesional de la salud debe simplificar y explicar cuantas veces sea necesario la información para que el paciente la comprenda.

El reporte del estudio tiene una codificación por colores que hace más sencilla su lectura. En la gráfica principal de superposición diaria, cada línea de color representa la curva de glucemia de uno de los 7 días de estudio. La franja verde claro que recorre toda la gráfica representa el rango objetivo de glucemia, y la línea negra punteada representa el promedio de glucemia de todos los días de estudio (Fig. 1).

Esta gráfica de superposición diaria es ideal para que el paciente observe el panorama general y pueda ver, en una sola imagen, su promedio de glucosa, sus tendencias y su variabilidad. Después de entender esta gráfica se puede pasar a un análisis más fino y revisar la glucemia día por día.

Como se explica en el capítulo anterior, durante el estudio el paciente debe llevar un registro muy detallado de sus alimentos, ejercicio, medicamentos, sueño, calibración y situaciones especiales dentro de una aplicación para el celular o en un diario escrito a mano. Cuando hacemos el análisis de glucemia

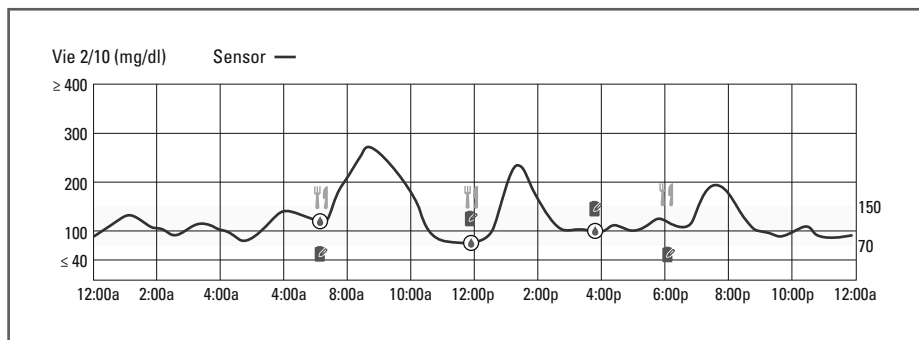


Figura 2. Resumen diario-gráfico de un día habitual.

día por día, utilizamos ese registro o diario para asociar hábitos específicos a las excursiones de glucosa.

Veamos, por ejemplo, qué sucede con el día en el que se encuentra el evento de hiperglucemia más pronunciado (Fig. 2).

El paciente despierta y mide su glucemia de calibración a las 7:10 a.m., con un resultado de 118 mg/dl, después desayuna y vuelve a medir su glucosa a las 11:55 a.m., con un resultado de 70 mg/dl. Sin el MCG, el paciente no podría darse cuenta de que entre estas dos mediciones que están dentro del rango objetivo tuvo una elevación de hasta 271 mg/dl, como muestra la figura 2, influenciada por la calidad y cantidad de su desayuno, que consistió en un plato grande de chilaquiles (equivalente a 3 tortillas de maíz fritas), media taza de frijoles, media concha y un vaso de jugo de naranja, todos alimentos con alto contenido de hidratos de carbono (HC).

Esta información que nos brinda el MCG es una excelente oportunidad para iniciar la educación en alimentación y recomendar al paciente un cambio que mantenga su glucemia dentro del rango. En este caso, la sugerencia podría ser eliminar los alimentos con HC de fácil absorción (concha y jugo de naranja), aumentar el contenido de fibra y equilibrar el contenido de proteínas, HC y lípidos. Idealmente hay que dar ejemplos de menús.

Lo mismo sucede con el siguiente evento hiperglucémico de la figura 2. El paciente mide su glucemia en 70 mg/dl como podemos ver en su diario, come 6 galletas con relleno de chocolate y vuelve a medir su glucemia a las 15:50 h, que está en 94 mg/dl, sin darse cuenta de que esas galletas le generaron un pico de glucosa de aproximadamente 250 mg/dl. Tenemos de nuevo una oportunidad para incidir en la educación en alimentación y, por ejemplo, sugerir al paciente colaciones con alimentos de menor índice glucémico y mayor valor nutrimental. Pudiera ser el caso también de que el paciente hubiera comido esas galletas como rescate para evitar una hipoglucemia, y entonces tendríamos la oportunidad ideal para educar al paciente en el rescate hipoglucémico y los rebotes.

Toda la información del diario de los hábitos del paciente aparece al final del reporte del estudio en la sección «Notas del paciente». En la figura 3 podemos ver el diario del paciente del día que acabamos de analizar.

Viernes 2 de octubre de 2009		
07:10:00 a.m.	Comida Nota Calibración	Comida grande 1 plato grande de chilaquiles verdes con 1/2 taza de frijoles refritos, 1 concha y 1/2 vaso de jugo de naranja 118 mg/dl
11:55:00 a.m.	Comida Nota Calibración	Comida pequeña 1 paquete de 6 galletas Principe 118 mg/dl
03:50:00 p.m.	Nota Calibración	1 taza de sopa de verduras, 1 filete de res con calabacitas asadas, agua de limón sin azúcar 94 mg/dl
06:08:00 p.m.	Comida Nota	Comida grande Sushi: 1 rollo de 8 piezas (arroz, aguacate, pepino, surimi) con salsa de anguila. 1 brocheta de plátano con queso (empanizada), agua natural

Figura 3. Diario de alimentos, calibraciones y horarios de un día habitual.

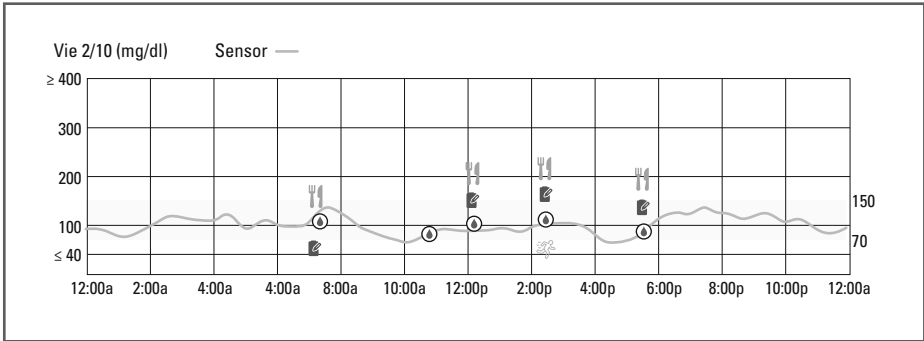


Figura 4. Resumen diario-gráfico de un día con plan de alimentación y ejercicio.

Al día siguiente, este mismo paciente empieza a realizar su plan de alimentación y la recomendación de ejercicio sugerida por el profesional de salud, y como se puede ver en la figura 4, la mayor parte de su curva de glucosa se encuentra dentro de la franje verde, es decir, en el rango objetivo. Solamente tiene un periodo entre las 16:00 y 18:00 h, cuando tiene una hipoglucemia de 62 mg/dl. Esta hipoglucemia puede ser, por ejemplo, una buena oportunidad para educar al paciente en el efecto del ejercicio aeróbico y anaeróbico sobre la sensibilidad a la insulina y la utilización de glucosa en el cuerpo, ya que, como podemos observar, el paciente registró un evento de ejercicio a las 14:20 h aproximadamente y la hipoglucemia podría ser consecuencia de ello⁷ (Fig. 4). Para un análisis más profundo podemos ir a la Figura 5 en donde encontramos las especificaciones de dieta y monitoreo glucémico de este día en específico.

Si queremos comparar un día con otro de manera muy rápida y visual, podemos utilizar las gráficas circulares del reporte, que también tienen una

Sábado 3 de octubre de 2009		
07:15:00 a.m.	🍴 Comida 📝 Nota 🕒 Calibración	Comida grande 2 huevos estrellados con 2 tortillas, salsa roja, 1/3 de aguacate, 1 taza de fresas, 1 café sin azúcar 106 mg/dl
10:45:00 a.m.	🕒 Calibración	80 mg/dl
12:10:00 p.m.	🍴 Comida 📝 Nota 🕒 Calibración	Comida pequeña 1 taza de jícama con limón y 1 puño cerrado de nueces 100 mg/dl
02:26:00 p.m.	🏃 Ejercicio 🍴 Comida 📝 Nota 🕒 Calibración	Intensidad desconocida Comida grande Sopa de hongos, 1 filete de pescado empapelado (con jitomate y pimientos), 1/2 taza de arroz integral, agua de limón sin azúcar. 112 mg/dl
05:31:00 p.m.	🍴 Comida 📝 Nota 🕒 Calibración	Comida pequeña 1 yogurt griego sin azúcar 84 mg/dl

Figura 5. Diario de alimentos, calibraciones y horarios de un día con plan de alimentación y ejercicio.

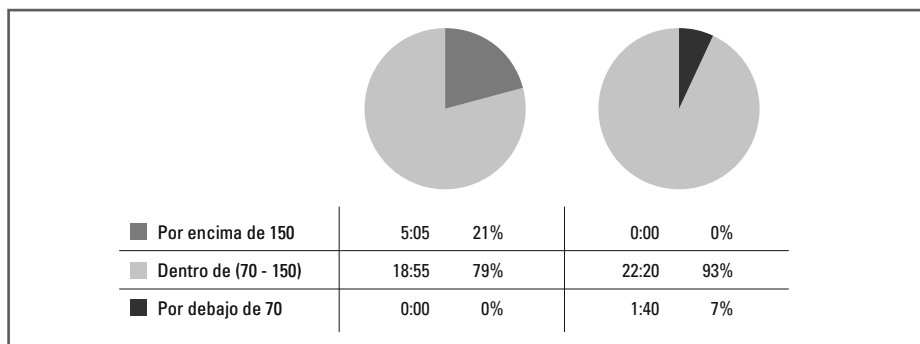


Figura 6. Gráficas comparativas.

codificación por color y nos indican: en amarillo, el tiempo en hiperglucemia; en anaranjado, el tiempo en hipoglucemia, y en blanco, el tiempo en rango.

En la figura 6, la primera gráfica corresponde al día habitual de nuestro paciente ejemplo, y la segunda, al día en que empezó su plan de alimentación y ejercicio. Es muy útil que el paciente pueda comparar un día con el otro de un solo vistazo. Como profesional de la salud, lo más básico que podemos resaltar es que el color blanco es más amplio en el segundo día que en el primero, y esto indirectamente nos habla de un mayor control glucémico con dieta y ejercicio, y podemos hacer el análisis tan específico o tan sencillo como el paciente

lo requiera de acuerdo a su nivel de comprensión, alfabetización, etc.; podemos hablar de porcentajes y de tiempo dentro y fuera de rango, o simplemente utilizar la paleta de colores para que el paciente comprenda gráficamente qué días está mejor controlado que otros y por qué.

Cuando el paciente comprueba que los cambios conductuales que realizó realmente tuvieron un efecto positivo en su glucemia, se cierra el círculo de aprendizaje y logramos que, en lugar de ser sólo un receptor de indicaciones y recomendaciones médicas, sea cómplice en el cuidado de su propia salud. Toda herramienta educativa nos acerca al empoderamiento, y está comprobado que fomentarlo es una estrategia básica para el control glucémico y la prevención de complicaciones agudas y crónicas a corto, mediano y largo plazo^{8,9}.

Los anteriores son algunos ejemplos de la utilidad educativa del MCG, pero existen un sinnúmero de aplicaciones. El objetivo es personalizar la experiencia lo más posible de acuerdo a las características del paciente y sus áreas de oportunidad en el entendimiento de su DM.

Si el profesional de la salud cree conveniente y considera que el paciente ya tiene la suficiente información y capacidad de decisión informada, puede sugerirle un sistema de MCG personal con un *guardian real-time*. Este tipo de monitoreo también es una excelente herramienta porque permite al paciente ver su glucosa en tiempo real, realizar acciones correctivas inmediatas y le ofrece una experiencia personalizada de aprendizaje dentro del sistema, en la que él mismo puede ir descubriendo las funciones que mejor se adaptan al manejo de su enfermedad^{5,10}.

La educación es un excelente aliado del profesional de salud, así que aprovechemos las ventajas y las opciones educativas que nos da la tecnología para mejorar el cuidado de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alfadhli E, Osman E, Basri T. Use of a real time continuous glucose monitoring system as an educational tool for patients with gestational diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8(1):1-7.
2. Technologies A. Internet and information technology use in treatment of diabetes. 2010;64:41-6.
3. Lee S, Shin D, Kim Y, Lee K. Effect of Diabetes Education Through Pattern Management on Self-Care and Self-Efficacy in Patients with Type 2 Diabetes. 2019; *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(18).
4. Centis E, Trento M, Dei Cas A, et al. Stage of change and motivation to healthy diet and habitual physical activity in type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2014;51(4):559-66.
5. Yoo HJ, An HG, Park SY, et al. Use of a real time continuous glucose monitoring system as a motivational device for poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;82(1):73-9.
6. Carlson AL, Mullen DM, Bergenstal RM. Clinical Use of Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 2 Diabetes. 2017;19:4-11.
7. Gehlert RR, Dogbey GY, Schwartz FL, Marling CR, Shubrook JH. Hypoglycemia in Type 2 Diabetes - More Common Than You Think : A Continuous Glucose Monitoring Study. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(5):999-1005.
8. Brunisholz KD, Briot P, Hamilton S, et al. Diabetes self-management education improves quality of care and clinical outcomes determined by a diabetes bundle measure. *J Multidiscip Healthc*. 2014;7:533-42.
9. Powers MA, Bardsley J, Cypress M, et al. Diabetes Self-management Education and Support in Type 2 Diabetes: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. *Diabetes Educ*. 2017;43(1):40-53.
10. Taylor PJ, Thompson CH, Luscombe-marsh ND, Wycherley TP, Wittert G. Tolerability and acceptability of real-time continuous glucose monitoring and its impact on diabetes management behaviours in individuals with Type 2 Diabetes - A pilot study. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2019;155:107814. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107814>

Diagnóstico de variabilidad glucémica y riesgo de complicaciones crónicas

Miguel Ángel Gómez Sámano

INTRODUCCIÓN

La variabilidad glucémica (VG) se define como las fluctuaciones en la concentración de glucosa a lo largo del día, incluyendo la hipoglucemia y la elevación de la glucosa en el periodo posprandial. Estos cambios en la concentración de glucosa pueden ser intradía e interdía.

MÉTODOS PARA ESTIMAR LA VARIABILIDAD GLUCÉMICA

La VG puede evaluarse mediante el automonitoreo de la glucosa capilar o con monitores continuos de glucosa en líquido intersticial (MCGI). El uso de MCGI se ha asociado con mejoría en el control glucémico, al evitar los periodos de hipoglucemia y la reducción de la VG, y con mejoría de la calidad de vida de los pacientes¹. Actualmente, el monitoreo continuo de glucosa está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) que no logran la meta de hemoglobina glucosilada (HbA1c) (con presencia de hipoglucemias frecuentes o inadvertidas), en pacientes que requieren mejor control (para evitar hipoglucemias), antes y durante el embarazo (para lograr un buen control glucémico) y en pacientes con diabetes lábil¹.

Con el MCGI se obtienen mediciones de glucosa cada 5 min durante varios días, y con las determinaciones de glucosa obtenidas se pueden calcular los siguientes índices:

- *Mean amplitude of glycemic excursions* (MAGE): evalúa el promedio de los valores de glucosa que están por encima de una desviación estándar del promedio de todos los valores².
- *Mean of daily differences*: estima la diferencia de los valores de glucosa al mismo tiempo en dos días consecutivos.
- *Continuous overall net glycemic action*: evalúa la acción glucémica a distintos intervalos de tiempo.

Estos índices de VG se pueden calcular usando una aplicación web llamada GlyCulator³.

Los índices que evalúan la VG se ajustan al promedio de glucosa de cada paciente, debido a que promedios de glucosa más elevados se asociarán con valores más altos de VG, a menos que sean corregidos para el promedio de

glucosa individual. Esto se hace usando el coeficiente de variación obtenido mediante la división de la desviación estándar del promedio de glucosa y multiplicándolo por 100⁴.

Se ha propuesto que la VG es un determinante de las complicaciones microvasculares de la diabetes *mellitus*, independientemente de la hiperglucemia⁵. Además, la VG elevada contribuye a las excursiones glucémicas en la diabetes *mellitus* descontrolada y al riesgo de hipoglucemia cuando ya se encuentran hemoglobinas glucosiladas bajas⁶. La VG intradía y la interdía se asocian significativamente con el riesgo de hipoglucemia en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) tratados con insulina⁷. Algunos autores sugieren que el número y la magnitud de las excursiones glucémicas contribuyen a las complicaciones de la diabetes *mellitus*. En un estudio se demostró que las oscilaciones repetidas de la glucosa incrementan los niveles de citocinas proinflamatorias e inducen alteraciones funcionales⁸.

Monnier evaluó la producción de isoprostaglandina 8 F2 α (8-iso PGF2 α) como un indicador de estrés oxidativo en pacientes con DM2 y controles sanos. Los niveles de 8-iso PGF2 α tuvieron una correlación positiva con las oscilaciones de glucosa medidas por el índice MAGE y el área bajo la curva de glucosa posprandial⁹.

En un estudio en el que se evaluó un iDPP4 cuando los pacientes con DM2 habían fallado a la metformina, se observó una mejoría en la VG relacionada con la calidad de vida¹⁰.

En un estudio enfocado en disminuir la VG en pacientes con DM2 con alto riesgo cardiovascular, se observó que en 102 pacientes aleatorizados a exenatida + insulina versus insulina basal *bolus* se demostró un mismo control de HbA1c (7.1 vs. 7.2%), pero se encontró una mejoría en la VG calculada como el coeficiente de variación (-2.4 vs. 0.4; $p = 0.047$). Además, se observó una disminución de peso (-4.8 vs. +0.7 kg; $p < 0.001$), de la concentración sérica de alarmino aminotransferasa ($p = 0.0002$) y de la concentración de amiloide A en suero ($p = 0.023$)¹¹.

Es importante evaluar la VG aun en pacientes con HbA1c normal, debido a que incluso los pacientes con HbA1c de 6.3 pueden presentar hiperglucemias posprandiales y mayor VG⁴.

COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA DIABETES

En un estudio transversal de 26 pacientes, se encontró que la VG se asoció con daño endotelial y cardiovascular en pacientes con una HbA1c en buen control de 6.7%¹².

En una cohorte retrospectiva de 748 pacientes con DM2 e insuficiencia cardíaca, se observó que el índice de VG mostró una asociación independiente con la mortalidad, independientemente de la hipoglucemia¹³.

En un subanálisis del estudio ADVANCE se observó que en 4,399 pacientes con DM2 la variabilidad visita a visita de la HbA1c se asoció de manera independiente con el riesgo de eventos vasculares ($p = 0.01$) y con la mortalidad

($p < 0.001$); además, la variabilidad en la HbA1c se asoció de manera positiva con el riesgo de eventos macrovasculares, y la variabilidad en la glucosa de ayuno, con complicaciones microvasculares y macrovasculares¹⁴.

En otro estudio de 68 pacientes con DM2 seguidos por 4.8 años, se observó que la variabilidad de la HbA1c visita a visita se asoció con un deterioro cognitivo en estos sujetos¹⁵.

Además, en otro estudio se observó que la VG estimada por MAGE fue el factor de riesgo más asociado con neuropatía diabética periférica en pacientes con DM2 controlada con HbA1c $< 7.0\%$ ¹⁶.

En otro estudio en 110 pacientes con DM2, se observó que el coeficiente de variación y la variabilidad de la HbA1c se asociaron de manera independiente con la presencia de neuropatía autonómica cardíaca¹⁷.

En un subanálisis del estudio DEVOTE, se encontró que una incrementada VG día a día se asoció con mayor presencia de eventos cardiovasculares mayores (*hazard ratio* [HR]: 1.36; intervalo de confianza [IC] 95%: 1.12-1.65) y de mayor mortalidad por todas las causas (HR: 1.58; IC 95%: 1.23-2.03)¹⁸.

La variabilidad visita a visita de la glucosa de ayuno se asoció al desarrollo de EPOC¹⁹ y de enfermedad vascular cerebral²⁰.

Se ha demostrado que el uso de fármacos como exenatida²¹, acarbosa²², saxagliptina²³, dapagliflozina²⁴, liraglutida²⁵ y dulaglutida²⁶ mejoran la VG.

Finalmente, en una revisión sistémica y metaanálisis de la literatura médica se observó que la variabilidad de la HbA1c se asoció con enfermedad renal (riesgo relativo [RR]: 1.56), eventos cardiovasculares (RR: 1.98) y retinopatía (RR: 2.11) en DM1, y en DM2 con enfermedad renal (RR: 1.34), eventos macrovasculares (RR: 1.21), presencia de úlceras y gangrena (RR: 1.5), enfermedad cardiovascular (RR: 1.27) y mortalidad (RR: 1.34)²⁷.

Actualmente, se recomiendan medidas de VG como metas del tratamiento de la DM2, como el tener un coeficiente de variación $< 36\%$ ²⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Joubert M, Reznik Y. Personal continuous glucose monitoring (CGM) in diabetes management: review of the literature and implementation for practical use. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;96(3):294-305.
2. Rodbard D. Clinical interpretation of indices of quality of glycemic control and glycemic variability. *Postgrad Med.* 2011;123(4):107-18.
3. Czerwoniuk D, Fendler W, Walenciak L, Mlynarski W. GlyCulator: a glycemic variability calculation tool for continuous glucose monitoring data. *J Diabetes Sci Technol.* 2011;5(2):447-51.
4. Rodbard D. Glycemic variability: measurement and utility in clinical medicine and research--one viewpoint. *Diabetes Technology & Therapeutics.* 2011;13(11):1077-80.
5. Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: a hemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications. *JAMA.* 2006;295(14):1707-8.
6. Kovatchev BP. Metrics for glycaemic control - from HbA1c to continuous glucose monitoring. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(7):425-36.
7. Qu Y, Jacober SJ, Zhang Q, Wolka LL, DeVries JH. Rate of hypoglycemia in insulin-treated patients with type 2 diabetes can be predicted from glycemic variability data. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14(11):1008-12.
8. Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation.* 2002;106(16):2067-72.
9. Monnier L, Mas E, Ginnet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA.* 2006;295(14):1681-7.

10. Genovese S, Tedeschi D. Effects of vildagliptin/metformin therapy on patient-reported outcomes: work productivity, patient satisfaction, and resource utilization. *Adv Ther.* 2013;30(2):152-64.
11. FLAT-SUGAR Trial Investigators. Glucose Variability in a 26-Week Randomized Comparison of Mealtime Treatment With Rapid-Acting Insulin Versus GLP-1 Agonist in Participants With Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk. *Diabetes Care.* 2016;39(6):973-81.
12. Di Flaviani A, Picconi F, Di Stefano P, et al. Impact of glycemic and blood pressure variability on surrogate measures of cardiovascular outcomes in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2011;34(7):1605-9.
13. Dungan KM, Binkley P, Nagaraja HN, Schuster D, Osei K. The effect of glycaemic control and glycaemic variability on mortality in patients hospitalized with congestive heart failure. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(1):85-93.
14. Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care.* 2014; 37(8):2359-65.
15. Kim C, Sohn J-H, Jang MU, et al. Association between Visit-to-Visit Glucose Variability and Cognitive Function in Aged Type 2 Diabetic Patients: A Cross-Sectional Study. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132118.
16. Xu F, Zhao L-H, Su J-B, et al. The relationship between glycemic variability and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes with well-controlled HbA1c. *Diabetol Metab Syndr.* 2014;6(1):139.
17. Jun JE, Jin S-M, Baek J, et al. The association between glycemic variability and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:70.
18. Zinman B, Marso SP, Poulter NR, et al. Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2). *Diabetologia.* 2018;61(1):48-57.
19. Chiu HT, Li TC, Li CI, et al. Visit-to-visit glycemic variability is a strong predictor of chronic obstructive pulmonary disease in patients with type 2 diabetes mellitus: Competing risk analysis using a national cohort from the Taiwan diabetes study. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177184.
20. Lin CC, et al. Visit-to-visit variability of fasting plasma glucose as predictor of ischemic stroke: competing risk analysis in a national cohort of Taiwan Diabetes Study. *BMC Med.* 2014;12:165.
21. Frias JP, Nakhle S, Ruggles JA, et al. Exenatide once weekly improved 24-hour glucose control and reduced glycaemic variability in metformin-treated participants with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(1):40-8.
22. Derosa G, Franzetti I, Querci F, D'Angelo A, Maffioli P. Effect of Acarbose on Glycemic Variability in Patients with Poorly Controlled Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Stable Background Therapy: A Placebo-Controlled Trial. *Pharmacotherapy.* 2015;35(11):983-90.
23. Wang M, Lin S, Chen Y, et al. Saxagliptin is similar in glycaemic variability more effective in metabolic control than acarbose in aged type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;108(3):e67-70.
24. Henry RR, Strange P, Zhou R, et al. Effects of Dapagliflozin on 24-Hour Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(11):715-24.
25. Ma Z, Chen R, Liu Y, Yu P, Chen L. Effect of liraglutide vs. NPH in combination with metformin on blood glucose fluctuations assessed using continuous glucose monitoring in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015;53(11):933-9.
26. Jendle J, Testa MA, Martin S, Jiang H, Milicevic Z. Continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide in combination with prandial insulin lispro: an AWARD-4 substudy. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(10):999-1005.
27. Gorst C, Kwok CS, Aslam S, et al. Long-term Glycemic Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care.* 2015;38(12):2354-69.
28. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care.* 2019.

Monitoreo continuo para favorecer el apego al tratamiento médico en la diabetes

Mauricio Vera Zertuche y Daniel Elías López

INTRODUCCIÓN

Optimizar la adherencia al tratamiento farmacológico y a los cambios en el estilo de vida sigue siendo uno de los mayores retos para el equipo encargado del cuidado del paciente con diabetes. La Organización Mundial de la Salud reporta que la adherencia a largo plazo para las enfermedades crónicas en los países desarrollados, que incluye la diabetes, es de tan sólo un 50% en promedio¹. Cifras menores podrían alcanzarse en el caso de países como el nuestro.

La edad, el conocimiento de la enfermedad, el tiempo de evolución de la diabetes, el costo de las intervenciones, la complejidad del esquema farmacológico, la polifarmacia y la tolerabilidad, entre otros, afectan al apego al tratamiento médico de la diabetes². La falta de entendimiento de la enfermedad es una de las razones remediabiles de mayor peso para mejorar la adherencia terapéutica. Educar al paciente respecto al impacto de ciertas medidas sobre el control de su glucosa puede ir más allá de exponer unos puntos teóricos; mostrar una explicación gráfica y personalizada de las consecuencias inmediatas de la poca adherencia a sus fármacos o de las transgresiones dietéticas sobre sus cifras de glucosa puede cambiar su actitud y mejorar su satisfacción y apego a las medidas tanto farmacológicas como dietéticas. Este ejercicio lo podemos lograr cuando confrontamos al paciente con los datos que nos muestra el monitoreo continuo de glucosa (MCG).

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y DE CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA EN EL PACIENTE CON DIABETES

Anteriormente, el monitoreo con glucosa capilar era el estándar de cuidado en casa para los pacientes con diabetes. Los pacientes con diabetes tipo 1 (DM 1) debían realizar al menos 3-4 mediciones diarias, mientras que los pacientes con diabetes tipo 2 (DM 2) tratados con insulina al menos 2 al día. En distintos estudios se ha informado que el automonitoreo de glucosa mejora el control

glucémico y disminuye la tasa de hospitalizaciones. A pesar de ello, hasta el 67% de los pacientes con diabetes no se realizan el monitoreo con glucosa capilar de forma adecuada. Se ha descrito que el miedo y el dolor resultante del pinchazo son los principales motivos para la falta de adherencia al mismo³.

El MCG caracteriza las variaciones glucémicas diarias. Ejemplifica de forma gráfica el efecto metabólico inmediato no sólo de los alimentos que se ingieren, sino también de la actividad física, las enfermedades agudas, el estrés físico y emocional, así como de los medicamentos utilizados en cada paciente, incluyendo la insulina.

EL MCG ofrece al paciente con diabetes una mayor educación de su enfermedad, ya que lo confronta de forma continua, mediante el análisis de los niveles de glucosa, sobre las distintas decisiones que toma día a día sobre la alimentación, el ejercicio y la adherencia a su terapia farmacológica. Pero también le permite estar atento respecto a los eventos de hipoglucemia y mejorar su calidad de vida, por lo que resulta una herramienta atractiva para mejorar el apego a largo plazo hacia los tratamientos para la diabetes.

Debido a que las recomendaciones actuales para el tratamiento farmacológico de la diabetes se basan en grandes estudios, en los que se miden la eficacia y la seguridad de los medicamentos en cuestión en miles de pacientes, el MCG permite analizar y valorar la respuesta individual al tratamiento utilizado.

Existen estudios en los que se demuestra que el sólo hecho de realizar un registro estructurado de glucosa por 3 días completos puede reducir la hemoglobina glucosilada (HbA1c) hasta un 0.3%⁴. La información que proporciona requiere una integración del paciente y de su médico tratante para generar el autoaprendizaje de cómo la enfermedad se comporta ante diversos estímulos en su caso en particular. Es un ejemplo de medicina de precisión que permite prescribir tratamientos personalizados. Además, permite a pacientes con diabetes tipo 1 y 2 alcanzar mejor control glucémico con menos riesgo de hipoglucemia⁵.

Al iniciar un tratamiento con un fármaco para el control de la diabetes, siempre se busca un beneficio para el paciente. Sin embargo, pueden aparecer efectos indeseables, como la hipoglucemia, que llevan al paciente a una sensación de malestar y renuencia ante el tratamiento médico instaurado. El advenimiento del MCG ayuda tanto al paciente como al médico a verificar el efecto inmediato de cualquier tratamiento instaurado. Al registrar lecturas de glucosa cada 5 min, permite corroborar los síntomas de hipoglucemia con las cifras de glucosa. En ocasiones algunos síntomas vagos como mareo, debilidad o cefalea pueden ser malinterpretados como secundarios a hipoglucemia inducida por medicamentos, teniendo el paciente glucosas en cifras normales. En última instancia esto puede llevar al paciente al abandono injustificado de ciertos fármacos, lo que genera una tasa baja de adherencia y se traduce en un pobre control de su enfermedad⁵.

EL MONITOREO CONTINUO DE GLUCOSA CONTRIBUYE A MEJORAR LA ADHERENCIA EN EL PACIENTE CON DIABETES

En distintos estudios se ha demostrado que los cambios en el estilo de vida y el apego al plan de alimentación mejoran el control de la diabetes. El

seguimiento de la adherencia de dichas medidas no es sencillo y requiere de múltiples visitas o contacto frecuente con el paciente. Mejorar la adherencia a las intervenciones del estilo de vida para mejorar la glucemia entre los pacientes con diabetes sigue siendo un gran reto. El autocontrol sobre la dieta y la actividad física, que permite la propia regulación sobre dichas medidas, es un componente clave para la adherencia a los cambios en el estilo de vida⁶. La automonitorización de los marcadores en salud, más allá del peso corporal o la HbA1c, se han utilizado como herramientas efectivas para mejorar el apego a los cambios en el estilo de vida⁷.

El MCG da una retroalimentación inmediata que ofrece al paciente evidencia biológica del impacto de los cambios en el estilo de vida sobre las concentraciones de glucosa. En estudios publicados recientemente se demuestra que el MCG puede mejorar el apego al ejercicio y a la dieta.

Bailey, et al. reportaron a pacientes con prediabetes o diabetes en quienes se utilizó un programa de ejercicio estándar versus un programa de ejercicio ajustado a cifras de glucosa mediante MCG durante ocho semanas. En el grupo de pacientes con MCG se reportó de forma significativa mayores tasas de adherencia al tratamiento con ejercicio en comparación con el grupo de ejercicio estándar (96 vs. 84%; $p = 0.03$)⁸. El apego al plan de alimentación asociado al uso del MCG fue reportado por Taylor, et al., quienes realizaron una prescripción dietética baja en carbohidratos en 20 adultos con DM y obesidad, los cuales fueron aleatorizados a MCG versus monitoreo convencional por 12 semanas. Ambos grupos presentaron reducción de peso, con tendencia a mayor reducción en el grupo del MCG, pero sin diferencia estadísticamente significativa (-7.4 vs. -5.5 kg; $p = 0.1$). Interesantemente, a las 12 semanas se observó una reducción en los índices de variabilidad glucémica seis veces menor a favor del grupo del MCG. Ello apunta a que el MCG puede ser una herramienta efectiva para mejorar el control glucémico, la pérdida de peso y, en última instancia, el apego dietético en estos pacientes, con una ayuda profesional mínima⁹.

El monitoreo continuo de glucosa puede contribuir a la adherencia en los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2

DM1

Hoy en día, el MCG se considera la herramienta más útil para la detección de desenlaces clínicos significativos más allá de la HbA1c. El consenso americano publicado recientemente menciona que el tiempo en rango, la hipoglucemia, el tiempo en hipoglucemia, entre otros, deben ser parámetros considerados para el desarrollo, seguimiento y evaluación de cualquier tratamiento utilizado para el tratamiento de la diabetes⁶. Proporciona información más allá de la evaluada en estudios anteriores que permite establecer pautas seguras para personalizar las acciones terapéuticas acorde a las necesidades específicas de cada paciente.

El estudio GOLD tuvo como objetivo evaluar el efecto del MCG en adultos con diabetes tipo 1 mal controlada, tratados con esquema basal *bolus*. En dicho

estudio no solamente se observó una disminución de HbA1c del 0.43% asociada al MCG (que es clínica y estadísticamente significativa), sino que el grupo que utilizó el MCG tuvo menor variabilidad glucémica y reportó una sensación subjetiva de bienestar mayor que la del grupo de control (utilizando el cuestionario de calidad de vida *World Health Organization 5* [WHO-5]), lo que llevó a mayor satisfacción con su tratamiento (medido por el puntaje del cuestionario DTSQ). Además, los pacientes que utilizaron el MCG reportaron sentir menor miedo de padecer hipoglucemia (acorde al cuestionario *Hypoglycemia Confidence Questionnaire* [HCQ]). Los estudios demuestran que el MCG disminuye los episodios de hipoglucemia grave, así como el tiempo en hipoglucemia, lo que se traduce en mejor calidad de vida para sus usuarios y mayor adherencia farmacológica¹⁰. Los pacientes que presentaron una mayor adherencia al MCG tuvieron mayor reducción de los niveles de HbA1c en comparación con los que subutilizaron el MCG durante el estudio. Es decir, esta herramienta mejora la adherencia y los desenlaces en el paciente con DM1, siempre y cuando exista también una adecuada adherencia al MCG.

DM2

La falta de adherencia al tratamiento de los pacientes con DM2 es frecuente y se asocia con mayores tasas de hospitalizaciones y mortalidad. La percepción de eficacia del tratamiento tiene un efecto significativo sobre la adherencia del mismo. Sin embargo, existe poca motivación por el adecuado control glucémico en las etapas iniciales de la enfermedad, ya que la DM2 cursa mayormente asintomática, hasta que se presentan complicaciones avanzadas tales como neuropatía, retinopatía, entre otras¹¹. La percepción de gravedad y susceptibilidad al proceso fisiopatológico que conduce a estas complicaciones viene dada mayormente por el conocimiento de las cifras de glucosa¹².

El MCG ofrece esta información de forma detallada y constante, por lo que representa una herramienta importante para mejorar el aspecto de la percepción del paciente, y con ello mejorar la motivación y la adherencia a cambios en el estilo de vida y al tratamiento farmacológico.

Gracias al advenimiento del MCG, los pacientes con diabetes pueden vigilar el efecto de su tratamiento de forma objetiva y precisa. Por ejemplo, en el estudio FLAT SUGAR se demostró, mediante el MCG, cómo el uso de un análogo de *glucagon like peptide 1* (GLP-1) (exenatida) redujo la variación glucémica posprandial en los pacientes con DM2 tratados con insulina en un esquema basal/bolus¹³. Estos resultados motivan al paciente a aceptar las terapias, debido a que corroboran con datos objetivos la eficacia y la seguridad de una intervención en el control de su enfermedad.

CONCLUSIONES

La adherencia a los cambios en el estilo de vida y a la terapia farmacológica entre los pacientes con diabetes sigue siendo un gran reto en la práctica

clínica habitual. Se han buscado distintas estrategias que permitan asegurar que el paciente cumpla con estas medidas; sin embargo, la carga de enfermedad de la diabetes a nivel mundial dificulta que el paciente tenga contacto continuo con el personal de salud para asegurar la adherencia. El MCG, junto con otras estrategias, parece ser una herramienta que contribuye a mejorar la adherencia al tratamiento médico en el paciente con diabetes. Es necesario generar mayor evidencia científica que permita dilucidar el efecto de esta herramienta a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization: adherence to long term therapies. Evidence for action. Ginebra: World Health Organization; 2003.
2. García-Pérez LE. Adherence to therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther.* 2013;4(2):175-94.
3. Burge MR. Lack of compliance with home blood glucose monitoring predicts hospitalization in diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24(8):1502-3.
4. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. *Diabetes Care.* 2011;34:262-7.
5. Brown SA, Basu A, Kovatchev BP. Beyond HbA1c: using continuous glucose monitoring metrics to enhance interpretation of treatment effect and improve clinical decision-making. *Diabet Med.* 2019;36(6):679-87.
6. Samdal GB, Eide GE, Barth T, et al. Effective behaviour change techniques for physical activity and healthy eating in overweight and obese adults; systematic review and meta-regression analyses. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2017;4:42-6.
7. Michie S, Abraham C, Whittington C, et al. Effective techniques in healthy eating and physical activity interventions: a meta-regression. *Health Psychol.* 2009;28:690-701.
8. Bailey KJ, Little JP, Jung ME. Self-Monitoring Using Continuous Glucose Monitors with Real-Time Feedback Improves Exercise Adherence in Individuals with Impaired Blood Glucose: A Pilot Study. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18(3):185-93.
9. Taylor PJ, Thompson CH, Luscombe-Marsh ND, et al. Efficacy of Real-Time Continuous Glucose Monitoring to Improve Effects of a Prescriptive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes: A Pilot Study. *Diabetes Ther.* 2019;10:509-22.
10. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, et al. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;317(4):379-87.
11. Gonder-Frederick LA, Clarke WL, Cox DJ. The emotional, social, and behavioral implications of insulin-induced hypoglycemia. *Semin Clin Neuropsychiatry.* 1997;2(1):57-65.
12. Harvey JN. The importance of health belief models in determining self-care behaviour in diabetes. *Diabet Med.* 2009;26(1):5-13.
13. FLAT-SUGAR Trial Investigators. Glucose Variability in a 26-Week Randomized Comparison of Mealtime Treatment With Rapid-Acting Insulin Versus GLP-1 Agonist in Participants With Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk. *Diabetes Care.* 2016;39(6):973-81.

Propuesta de nuevos criterios diagnósticos de diabetes *mellitus* tipo 2 con el monitoreo continuo de glucosa

Daniel Cuevas Ramos

INTRODUCCIÓN

Los criterios de diagnóstico de diabetes *mellitus* se han modificado a lo largo del tiempo. La historia de estos cambios en el diagnóstico se resume de manera magistral en el capítulo 2 de este libro. El cambio habitual se produce en el punto de corte de la glucosa en ayuno o posprandial, con el cual las agencias regulatorias, guías de tratamiento o normas oficiales nos «autorizan» a establecer el diagnóstico de diabetes para iniciar el tratamiento médico. Sin embargo, la diabetes tipo 2 empieza varios años antes de la detección de hiperglucemia¹. En estudios fisiopatológicos se ha demostrado que para cumplir los criterios de diagnóstico con los niveles de hiperglucemia actuales (al menos 126 mg/dl en ayuno o 200 mg/dl posprandial) se tiene que perder alrededor del 70% de la cantidad de células β en el páncreas²⁻⁸. Preservar la función y la cantidad de las células β es clave para la prevención de la diabetes⁹. La pérdida de células β es consecuencia de la autodestrucción y apoptosis por estrés crónico consecuencia de hiperglucemia persistente³⁻⁸. La hiperglucemia condiciona cambios de estrés oxidativo y proinflamatorios con liberación de citocinas que llevan a daño celular y disfunción endotelial, por menor producción de óxido nítrico y mayor liberación de endotelina 1 con vasoconstricción persistente, y menor flujo sanguíneo en la microcirculación capilar, con el subsecuente menor aporte de oxígeno e isquemia crónica irreversible y progresiva¹⁰. Por otro lado, el mayor requerimiento de síntesis y secreción de insulina ocasiona que la célula β entre en «exhaustividad», es decir, la célula β queda exhausta de sintetizar y liberar cantidades mayores de insulina para evitar hiperglucemia²⁻⁸. Durante algunos años lo logra, pero mantener esa secreción excesiva de insulina con cada aporte calórico y carbohidratos en los alimentos es complicado, con lo que queda «exhausta» y empieza su autodestrucción o apoptosis³⁻⁸. Hasta esa etapa iniciará la hiperglucemia y paulatinamente se logrará, finalmente, cumplir con los criterios diagnósticos de diabetes. En esos años, los pacientes

se sienten cansados, suben de peso por la hiperinsulinemia constante siendo mayor en el periodo posprandial y desarrollan síndrome metabólico. Pero la glucemia generalmente permanece normal o ligeramente elevada, con «prediabetes», es decir, hiperglucemia que no cumple el criterio diagnóstico de diabetes. Diagnosticar la prediabetes es tan ilógico como diagnosticar un preembarazo. Así como el embarazo es embarazo desde el primer día de la concepción, la diabetes es diabetes desde el primer día de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria con o sin alteración en la glucemia. Diagnosticar la prediabetes es tan confuso para el paciente como diagnosticarle preembarazo a una mujer. Así como el diagnóstico de embarazo es más claro, el mensaje es más claro con el diagnóstico de la diabetes, la cual se podría denominar diabetes incipiente o de grado I en vez de «prediabetes», pues el proceso fisiopatológico es el mismo, ha comenzado y debe tratarse⁷. Por si fuera poco, la prediabetes ya está claramente asociada con alto riesgo cardiovascular y mortalidad¹¹.

Con los métodos diagnósticos usados, como glucosa en suero, curva de tolerancia a la glucosa después de una carga de 75 g de carbohidratos y hemoglobina glucosilada (HbA1c), entre otros, no se puede identificar el primer cambio fisiopatológico en la diabetes: la hiperinsulinemia. La medición de insulina no ha sido estandarizada por el costo, lo cual ha limitado su uso en población abierta como método de detección temprana de diabetes tipo 2. Hoy en día, el sector salud gasta mucho más en hospitalizaciones por descontrol glucémico, infecciones a consecuencia de hiperglucemia, crisis hiperglucémicas agudas, diálisis por nefropatía diabética o coronariografías con stents coronarios para el tratamiento del infarto cardíaco, por dar algunos ejemplos, que lo que invertiría en la medición temprana de la insulina ultrasensible y ultraespecífica con ensayos de medición de micropartículas¹². Ello convierte a la diabetes en una de las pocas enfermedades en endocrinología, sino en la única, en la que la hormona en disfunción, con nivel excesivo, que no actúa bien y no se secreta correctamente, no se usa como instrumento diagnóstico. La diabetes se diagnostica con hiperglucemia, lo cual no es un marcador temprano de la enfermedad, sino consecuencia del déficit en la acción o secreción de insulina. Diagnosticar la diabetes hasta la hiperglucemia es como diagnosticar hipercolesterolemia hasta la presencia de la formación de placas de ateroma, a pesar de estar detectando niveles de colesterol persistentemente altos durante varios años. Así como es importante evitar la placa de ateroma para prevenir la isquemia cardíaca o cerebral, igual de importante es prevenir la hiperglucemia para evitar la disfunción endotelial irreversible¹⁰. De la misma forma que es difícil revertir la aterosclerosis, hoy en día no es posible revertir el déficit de células β^{2-8} . Así como resulta indispensable corregir el nivel de colesterol oportunamente, es indispensable también normalizar la sensibilidad y el nivel sérico de insulina, y con ello preservar la función y la cantidad de células β^{3-8} . Es importante medir la glucosa en ayuno y confirmar que ésta es adecuada, pero es aún más importante confirmar que dicha euglucemia en ayuno es en ausencia de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia crónica. Por ejemplo, pacientes con

90 mg/dl de glucosa en ayuno pueden tener niveles de insulina normales (menores a 10 mU/ml), o bien 90 mg/dl pero con dos (20 mU/ml) o tres (30 mU/ml) veces mayor nivel de insulina en ayuno. Los pacientes con hiperinsulinemia en ayuno tienen alto riesgo de cumplir con los criterios diagnósticos de diabetes en el futuro cercano, presentar complicaciones crónicas y mayor mortalidad cardiovascular¹¹.

UTILIDAD DEL SENSOR DE GLUCOSA EN LA DETECCIÓN TEMPRANA DE LA DIABETES

Con el desarrollo del monitoreo continuo de glucosa (MCG) se han puesto en evidencia clínica conceptos fisiopatológicos ya conocidos. Primero, los pacientes con síndrome metabólico y glucemias en ayuno normal tienen gran variabilidad glucémica, consecuencia de hipoglucemias reactivas con el consumo de carbohidratos simples (menos de 70 mg/dl [capítulo 11 de este libro]) e hiperglucemias posprandiales (más de 140 mg/dl). Segundo, la variabilidad glucémica, particularmente la hipoglucemia reactiva, coincide con el momento en que el paciente reportó sintomatología como cansancio, temblor, sudoración, mareo, ansiedad por comer azúcar o sensación de desmayo durante el monitoreo continuo. Tercero, se logran identificar patrones diarios con hiperglucemia posprandial e hipoglucemia reactiva. Es decir, no es un solo momento, no es una única ocasión, no es en una sola medición, sino que son 4, 5 o 6 días en los que el MCG demuestra hiperglucemia posprandial o hipoglucemia reactiva sintomática en la vida cotidiana del paciente. Cuarto, la mayoría de estos pacientes con resistencia a la insulina tienen glucemia en ayuno inferiores a 100 mg/dl, lo cual no es un marcador útil para la detección oportuna de diabetes tipo 2¹³.

Si bien el MCG no permite la medición de insulina, claramente demuestra variabilidad glucémica sintomática que refleja: resistencia a la insulina, disinsulinismo (retraso en la secreción de insulina que no coincide con el nivel de glucemia) e hipoglucemia reactiva posprandial, y déficit en la secreción de insulina con hiperglucemia posprandial leve (>140 mg/dl) o severa (mayor de 200 mg/dl).

Por todo lo anterior, el MCG se ha considerado como un instrumento que puede modificar los criterios diagnósticos actuales de la diabetes, particularmente de la diabetes tipo 2 o la diabetes gestacional¹³. En reemplazo de glucemia en ayuno superior a 126 mg/dl, glucemia posprandial mayor de 200 mg/dl después de carga de 75 g de glucosa o mayor de 200 mg/dl en cualquier momento del día, así como el reflejo de hiperglucemia con HbA1c > 6.5%, se sugiere incorporar o reemplazar con variabilidad glucémica, glucosa posprandial con criterios semejantes de 140 o 200 mg/dl pero evaluados con patrones en el MCG durante 3-5 días, pues es más fisiológico e informativo que la curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) de 3-5 h. Por otro lado, también se han propuesto reemplazar los criterios de metas de control, y en sustitución de la glucemia en ayuno y hemoglobina glucosilada (HbA1c) utilizar el tiempo en intervalo (TIR), lo cual se describe en el capítulo 10 de este libro.

UTILIDAD DEL MONITOREO CONTINUO DE GLUCOSA PARA EL DIAGNÓSTICO DE VARIABILIDAD GLUCÉMICA

El concepto de variabilidad glucémica se puede consultar a detalle en el capítulo 7 de esta obra. Existen diferentes formas de calcularla. De las diferentes ecuaciones, el coeficiente de variación (CV) es de las más prácticas en consultorio. El CV se calcula dividiendo la desviación estándar (DE) entre el promedio (X) de glucosa, resultado que se convierte a porcentaje después de multiplicar por 100¹⁴⁻¹⁸. Así pues, la ecuación es:

$$CV = (DE/X) \times 100$$

El CV se puede calcular por día o por semana, pues el MCG proporciona la información suficiente para ello. En la tabla 1 se muestra un ejemplo: el MCG se colocó del jueves 10 al martes 15 de julio. El domingo, por ejemplo, reporta un promedio de glucosa de 188, con DE en 115 mg/dl. Al dividir $115/188 \times 100 = 61\%$ de variabilidad glucémica. El promedio/total de la semana se aprecia en la columna del lado derecho de la tabla. La DE en 78 entre el promedio de 183 de glucosa resulta en $0.42 \times 100 = 42\%$ de variabilidad glucémica. Los puntos de corte aceptados en la actualidad son: 18% o menos se considera variabilidad glucémica normal, mayor del 24% diagnostica prediabetes o descontrol moderado, y más del 37%, diabetes *mellitus* descontrolada. En el caso de la tabla 1, por lo tanto, es claro el diagnóstico de diabetes *mellitus* descontrolada, lo cual se puede confirmar con los valores mínimo y máximo descritos en la tabla, tanto de cada día como el promedio/total por semana. En los renglones de valores mínimos y máximos se aprecian resultados de más de 300 y menos de 70 mg/dl, por ello la variabilidad glucémica es alta durante todos los días de monitoreo.

La variabilidad glucémica elevada es el principal mecanismo para el desarrollo progresivo de complicaciones microvasculares y macrovasculares, por lo que la detección tiene, además de utilidad diagnóstica, gran utilidad para la prevención de complicaciones crónicas, al corregir la variabilidad glucémica a lo normal (CV < 18) con el tratamiento¹⁴⁻¹⁸.

UTILIDAD DEL MONITOREO CONTINUO DE GLUCOSA PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES EN COMPARACIÓN CON LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA A1C

La HbA1c resulta aparentemente normal (< 5.7%) o elevada sin cumplir el criterio diagnóstico de diabetes (5.7-6.4%) por la alternancia entre hiperglucemia con hipoglucemia reactiva (véase el capítulo 12 para ejemplos clínicos). Desde el estudio de cohorte de pacientes con diabetes *mellitus* del Reino Unido (UKPDS) y el ensayo clínico de prevención de complicaciones crónicas en diabetes *mellitus* (DCCT) se mostró diferentes tasas de complicaciones con el mismo valor de HbA1c¹⁹⁻²¹. Es decir, la tasa de retinopatía diabética, por ejemplo, fue de 20 casos por cada 100 personas/año en el grupo de tratamiento convencional, en comparación con 5 casos por cada 100 personas/año en el grupo de control intensivo, ambos grupos con el mismo valor del 9% de HbA1c²¹. Por lo

Tabla 1. Cálculo del CV con el MCG para el diagnóstico de variabilidad glucémica

	Jue 10/07	Vie 11/07	Sab 12/07	Dom 13/07	Lun 14/07	Mar 15/07	Promedio/ total
N.º valores del sensor	20	288	288	288	288	111	1,283
Máxima	174	238	328	350	283	336	350
Mínima	79	71	64	41	49	117	41
Promedio	113	157	183	188	188	238	183
Desviación estándar	33	33	67	115	69	55	78
Diferencia media absoluta	21.1	7.3	13.4	14.1	11.8	N/A	11.8
Correlación	N/A	N/A	0.99	1.00	0.99	N/A	0.99

tanto, el valor de HbA1c del 9% no resultó ser un buen marcador pronóstico útil del desarrollo de complicaciones. La razón es que en el grupo de tratamiento convencional la variabilidad glucémica fue considerablemente más alta en comparación a la del grupo con tratamiento intensivo²¹. La variabilidad glucémica, en 1995, se identificó como un predictor de mayor utilidad que la HbA1c para el riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares²¹. El problema, como suele ocurrir, es el mayor costo para su medición, por lo que se ha ignorado este resultado y se ha optado por continuar pronosticando deficientemente el riesgo de complicaciones con la glucemia en ayuno, glucemia posprandial o HbA1c. Las metas de control de la diabetes tienen la finalidad de prevenir las complicaciones y la mortalidad, por lo que en el capítulo 10 de este libro se hace una propuesta de utilizar nuevos conceptos de metas de control con la información proporcionada con el MCG, como el TIR y la variabilidad glucémica, en vez de la glucemia y la HbA1c.

UTILIDAD DEL TIEMPO EN INTERVALO EN COMPARACIÓN CON LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA A1C

El TIR refleja el control de la glucemia durante 24 h al día, separando el tiempo con hiperglucemia o hipoglucemia²². Si el paciente presenta hipoglucemias reactivas al alimento o como consecuencia del uso de sulfonilureas o insulina, el nivel de HbA1c puede disminuir y aparentar falsamente un descontrol moderado, o incluso estar en metas de tratamiento. En pacientes con hipoglucemia, el riesgo de complicaciones agudas y mortalidad es más alto, y este riesgo es independiente al valor de HbA1c. En contraste, el TIR claramente distingue entre el porcentaje del día que el paciente se encontró con hiperglucemia, normoglucemia e hipoglucemia, y permite al clínico identificar el tipo de ajuste

terapéutico necesario con mayor eficiencia que con sólo la evaluación de HbA1c. La HbA1c tiene múltiples limitantes; por ejemplo, la glucosilación de la hemoglobina cambia dependiendo del grupo étnico, la anemia por embarazo o la poliglobulia por tabaquismo cambiarán el porcentaje de HbA1c, pero principalmente la HbA1c no nos permite saber el momento del día de descontrol, tanto altas o bajas de glucosa, ni saber qué ajustes son clave en el tratamiento del paciente²³.

NUEVA PROPUESTA DIAGNÓSTICA DE LA DIABETES MELLITUS

Como se ha enfatizado en la literatura médica actual, con el uso clínico del MCG se han puesto en evidencia las limitantes de la glucemia en ayuno y la posprandial, así como de la HbA1c, en el diagnóstico de diabetes. Y a su vez, las ventajas del uso de la variabilidad glucémica y el MCG para la detección oportuna de resistencia a la insulina y diabetes *mellitus*. La glucemia en ayuno detecta tan sólo el 20% de pacientes con diabetes oportunamente¹¹. El 10% de casos con HbA1c del 6.5% ya tienen complicaciones microvasculares¹⁹. El momento del diagnóstico de diabetes tiene que producirse antes y ser más oportuno; las razones son dos: es posible revertir la «prediabetes» a niveles de glucemia normal cuando se identifica a tiempo²⁴, y se reduce la morbilidad cardiovascular y la mortalidad^{24,25}. El diagnóstico oportuno es factible con el MCG. Primero, utilizar el MCG sin realizar aún alguna intervención terapéutica o cambios en estilo de vida. Pedirle al paciente que sea honesto y no cambie su estilo de alimentación, grado de actividad física diaria o sedentarismo por llevar colocado el dispositivo que vigilará los niveles de glucosa durante 24 h al día por una semana. Al contrario, si gusta poner a prueba algún alimento o actividad para evaluar el impacto desfavorable en la glucemia, es el momento de hacerlo. Una vez revisados los resultados, se determinarán los ajustes necesarios en alimentación y ejercicio, y el inicio de medicamentos. Segundo, evaluar el patrón diario de glucosa, variabilidad glucémica y TIR de tres o más días, donde se podrán establecer los siguientes criterios diagnósticos:

- Ausencia de diabetes *mellitus*:
 - Glucemias en ayuno entre 70 y 99 mg/dl.
 - Glucemias posprandiales entre 100 y 139 mg/dl.
 - Variabilidad glucémica inferior al 18%.
 - Tiempo en intervalo en el 100%.
- Diabetes *mellitus* grado I:
 - Hipoglucemia reactiva al alimento < 70 mg/dl.
 - Hiperglucemia posprandial > 140 mg/dl.
 - Hiperglucemia en ayuno > 100 mg/dl.
 - Variabilidad glucémica entre el 18 y 24%.
 - Tiempo en intervalo entre 85 y 99%.
- Diabetes *mellitus* grado II:
 - Hiperglucemia posprandial > 200 mg/dl.

- Hiperglucemia en ayuno > 126 mg/dl.
- Variabilidad glucémica entre el 24 y 36%.
- Tiempo en intervalo entre el 70 y 84%.
- Diabetes *mellitus* grado III:
 - Criterios de glucemia de diabetes *mellitus* grado II más:
 - Variabilidad glucémica > 37%.
 - Tiempo en intervalo < 70%.

IMPORTANCIA DE UTILIZAR LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES *MELLITUS* MÁS OPORTUNOS

Con la alta velocidad de crecimiento en la prevalencia, México tiene la declaración de emergencia epidemiológica de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) desde el 1 de noviembre de 2016²⁶. Estamos obligados a identificar la diabetes desde etapas tempranas, controlarla y, en el mejor de los casos, revertir el proceso patológico con reducción de peso corporal. La única forma de revertir la DM2 en la actualidad es con el diagnóstico oportuno. Los dos factores de riesgo para DM2 más frecuentes en México son la nacionalidad de riesgo y la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad. La Encuesta Nacional en Salud y Nutrición reportó alrededor del 70% de sobrepeso y obesidad en México²⁷. Por lo tanto, 7 de cada 10 pacientes adultos con nacionalidad mexicana que se presenten en consulta deben de ser evaluados para la detección oportuna de diabetes *mellitus*²⁸. Si a estos dos factores de riesgo agregamos la alta frecuencia de antecedentes en la familia de diabetes tipo 2, hipertensión arterial o infarto cardíaco, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) bajo, diabetes gestacional en la madre (frecuencia de 1 de cada 6 embarazos en México) y peso bajo al nacer o macrosomía, prácticamente el 100% de los pacientes cumplirán con el criterio de dos o más factores de riesgo para llevar a cabo la detección de diabetes²⁸. Sin embargo, es importante enfatizar que la glucemia en ayuno y la HbA1c son pésimos marcadores tempranos de la enfermedad, pues el primer cambio es la hiperinsulinemia, que logra mantener por varios años la glucemia en ayuno y posprandial normales, y, de la mano, la HbA1c. Por lo tanto, el 80% de los pacientes no cumplirán los criterios diagnósticos actuales de diabetes en etapas tempranas²⁻⁹. Es desafortunado escuchar en consulta que múltiples pacientes reciben el mensaje incorrecto de «estar sin diabetes» incluso con niveles de glucosa en ayuno tan altos como 120 mg/dl, pues no cumplen el criterio de 126 mg/dl. Evitar esa inercia clínica inducida por las guías de diagnóstico y tratamiento de diabetes es urgente. Hoy en día, se consideran a las guías en diabetes el principal factor de riesgo para el retraso en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, y con ello favorecer el desarrollo de complicaciones crónicas²⁹⁻³⁴. Por ello, la sugerencia es que en ausencia de criterios diagnósticos propuestos para diabetes *mellitus*, es recomendable repetir el MCG anualmente, y en caso de identificar algún grado de diabetes *mellitus* es recomendable iniciar cambios en alimentación, ejercicio progresivo ajustado a las características del paciente y tratamiento médico inmediato o intensificación del mismo, y con ello evitar

el avance de la enfermedad y la inercia clínica²⁹⁻³⁴. La cohorte de pacientes con DM2 del estudio ACCORD reportó que esperar al nivel de HbA1c del 6.5% para el diagnóstico de DM2 da una probabilidad sumamente baja de lograr controlar los pacientes con la misma meta < 6.5% de HbA1c a lo largo del seguimiento, tanto en el análisis multivariado sin ajustar y ajustado a confusores³⁵. Si el paciente se diagnostica con 7%, la probabilidad es casi nula, y en el 7.5% es inexistente. Por otro lado, realizar el diagnóstico con 6% aumenta la probabilidad el doble y en 5.5% aumenta 4 veces más la probabilidad de lograr la meta de control de diabetes por debajo de 6.5% de HbA1c³⁵. La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos modificó sus recomendaciones y sugiere tratamiento médico con acarbosa, metformina o análogo de del *glucagon like peptide 1* (GLP-1) desde el criterio diagnóstico de prediabetes o síndrome metabólico³⁶. Además, se distingue de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) por recomendar terapia farmacológica con dos o tres medicamentos de diferente clase terapéutica desde 7.5% de HbA1c³⁶. En 2019, la ADA continúa recomendando terapia doble en el diagnóstico si el nivel de HbA1c es del 9% o mayor, lo cual sólo induce inercia clínica³⁷. En 2018, la Asociación Europea del Estudio de la Diabetes, en conjunto con la ADA, realizó recomendaciones enfocadas a las características de los pacientes, y no en un valor específico de HbA1c³⁸. Si bien las recomendaciones son en pacientes descontrolados, enfatizan el uso de medicamentos para prevenir las complicaciones cardiovasculares o renales, para evitar la hipoglucemia o para bajar de peso³⁸. Sin duda un mejor enfoque al habitual, aún así, aún tardío y siempre es mejor la prevención de la diabetes y, como consecuencia, de sus complicaciones. Redondeando en años y porcentajes, en pacientes con síndrome metabólico o prediabetes la incidencia (casos nuevos) de DM2 se redujo el 30% con metformina en tan sólo 4 años en el estudio DPP³⁹, el 30% con glargina en 6 años en el estudio ORIGIN⁴⁰, el 60% con cambios en el estilo de vida (alimentación y actividad física) en el estudio DPP³⁹ y el 80% con el uso de liraglutida en 3 años en el estudio SCALE⁴¹. El tratamiento preventivo con ajuste en la alimentación, incremento en la actividad física, metformina y liraglutida permitiría que, de ser una emergencia epidemiológica en México, la diabetes tipo 2 se convierta en una enfermedad sumamente rara en nuestro país y, de aplicarse, también en el mundo. Con certeza, en tan sólo cinco años se vería una reducción significativa en la incidencia de diabetes y en otros cinco años en la frecuencia de complicaciones crónicas. La mortalidad cardiovascular dejaría de ser la primera causa de muerte en México y la DM2 dejaría el segundo lugar de mortalidad en nuestro país. Para 2045, México desaparecería de los 10 países con más población enferma de diabetes en las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud y la Federación Internacional de Diabetes. El costo de la prevención de la diabetes sería, sin duda, menor al gasto actual en diabetes y sus complicaciones, pues, por ejemplo, en México se ahorrarían cerca de 160,000 millones de pesos anuales⁴². Sin duda, el MCG es una estrategia útil de detección temprana de diabetes que pronto tendrá que ser incorporada en los consensos. Por ahora, el clínico puede hacer uso de ella, pues es un instrumento práctico y sumamente informativo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ohn JH, Kwak SH, Cho YM, et al. 10 year trajectory of beta cell function and insulin sensitivity in the development of type 2 diabetes: a community-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:27-34.
2. Klöppel G, Löhr M, Habich K, et al. Islet pathology and the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus revisited. *Surv Synth Pathol Res.* 1985;4:110-25.
3. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52:102-10.
4. Rahier J, Guiot Y, Goebbels RM, et al. Pancreatic beta-cell mass in European subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10:32-42.
5. Meier JJ, Bonadonna RC. Role of reduced beta cell mass versus impaired beta cell function in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36:S113-9.
6. Lee MS. Role of islet beta cell autophagy in the pathogenesis of diabetes. *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25:620-7.
7. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet.* 2014;383:1068-83.
8. Watada H, Fujitani Y. Autophagy in pancreatic beta cells and its implication in diabetes. *Mol Endocrinol.* 2015;29:338-48.
9. DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA. Preservation of beta cell function: the key to diabetes prevention. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2354-66.
10. Avogaro A, Albiero M, Menegazzo L, et al. Endothelial dysfunction in diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34:S285-90.
11. Huang Y, Cai X, Mai W, Lo M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: systemic review and meta-analysis. *Br Med J.* 2016;355:i5953.
12. Barraza-Lloréns M, Guajardo-Barrón V, Picó J, et al. Carga económica de la diabetes mellitus en México, 2013. México, D.F.: Funsalud; 2015.
13. Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care.* 2017;40:1631-40.
14. Service FJ. Glucose variability. *Diabetes.* 2013;62:1398-404.
15. Hirsch IB. Glycemic variability and diabetes complications: does it matter? Of course it does! *Diabetes Care.* 2015;38:1610-4.
16. Eslami S, Taherzadeh Z, Schultz MJ, et al. Glucose variability measures and their effect on mortality: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2011;37:583-93.
17. DeVries JH. Glucose variability: where it is important and how to measure it. *Diabetes.* 2013;62:1405-8.
18. Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A, et al. Toward defining the threshold between low and high glucose variability in diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40:832-8.
19. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-53.
20. Nathan DM, for the DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care.* 2014;37:9-16.
21. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *NEJM.* 1993;329:977-86.
22. Battelino T, Danne Th, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care.* 2019;42:1593-603.
23. Gómez-Pérez FJ, Aguilar-Salinas CA, Almeda-Valdés P, et al. HbA1c for the diagnosis of diabetes mellitus in a developing country. A position article. *Arch Med Res.* 2010;41:302-8.
24. Perreault L, Temprosa M, Mather KJ, et al. Regression from prediabetes to normal glucose regulation is associated with reduction in cardiovascular risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care.* 2014;37:2622-31.
25. Herman WH, Ye W, Griffin SJ, et al. Early detection and treatment of type 2 diabetes reduce cardiovascular morbidity and mortality (ADDITION-Europe). *Diabetes Care.* 2015;38:1449-55.
26. CENAPRECE. Declaratoria de Emergencia Epidemiológica EE-4-2016.
27. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT MC 2016). Informe final de resultados. 31 de octubre de 2016. Secretaría de Salud. Instituto Nacional de Salud Pública.
28. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of Diabetes: Standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care.* 2019;42 (Suppl 1): S13-28.
29. Phillips LS, Branch Jr WT, Cook CV, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med.* 2001;135:825-34.
30. Khunti S, Davies MJ, Khunti K. Clinical inertia in the management of type 2 diabetes mellitus: a focused literature review. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2015;15:65-9.

31. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:3411-7.
32. Khunti K, Nikolajsen A, Thorsted BL, et al. Clinical inertia with regard to intensifying therapy in people with type 2 diabetes treated with basal insulin. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:401-9.
33. Evans ML, Sharplin P, Owens DR, et al. Insulin usage in type 2 diabetes mellitus in patients in UK clinical practice: a retrospective cohort-based analysis using the THIN database. *British J Diabetes Vasc Dis*. 2010;10:178-82.
34. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10 year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *New Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
35. Punthakee Z, Miller ME, Simmons DL, et al. Durable change in glycaemic control following intensive management of type 2 diabetes in the ACCORD clinical trial. *Diabetologia*. 2014;57:2030-7.
36. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the AACE on the comprehensive type 2 diabetes algorithm. *Endocr Pract*. 2019;25:69-100.
37. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. *Standards of Medical Care in Diabetes 2019*. *Diabetes Care*. 2019;42 (Suppl 1):S90-102.
38. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the ADA and EASD. *Diabetes Care*. 2018;41:2669-701.
39. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention on metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:394-403.
40. The ORIGIN Trial Investigators. Basal Insulin and Cardiovascular and other outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367:319-28.
41. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomized, double-blind trial. *Lancet*. 2017;389:1399-409.

Propuesta de nuevas metas de control glucémico con el uso del monitoreo continuo

Raquel Noemí Faradji-Hazán, Alicia Yépez-Rodríguez, María Elena Sainz de la Maza-Viadero y Eduardo Márquez-Rodríguez

OBJETIVOS

- Describir la propuesta de nuevas metas de control glucémico para los distintos tipos de diabetes con el uso del monitoreo continuo de glucosa (MCG).
- Definir los conceptos que sustentan las nuevas métricas para la evaluación de la regulación de la glucosa.
- Señalar los parámetros a analizar en un informe de MCG.
- Especificar las nuevas metas de control glucémico propuestas para diferentes poblaciones con diabetes: *mellitus* tipo 1, tipo 2, gestacional, pregestacional, así como poblaciones de alto riesgo.

65

INTRODUCCIÓN

La búsqueda de un parámetro para estimar el estado de la glucosa es consustancial a la diabetes misma. En los textos clásicos de la medicina ayurveda¹, hace más de 3,000 años, se describe que para estimar la presencia de *prameha* (diabetes) es menester comprobar el dulzor de la orina. Una de las métricas utilizadas para valorar el nivel de la entidad es la avidez de las hormigas por acercarse a una micción del paciente.

Fisiológicamente la glucosa es dinámica e inestable por naturaleza. Los elementos que buscan evaluar el estatus glucémico de un individuo que vive con diabetes han tenido siempre ese reto. En la evolución del análisis de los diferentes elementos que han establecido el diagnóstico y el control de la diabetes, las argumentaciones que han justificado el parámetro propuesto han sido variadas: sensibilidad, especificidad, reproducibilidad, accesibilidad; todos ellos basados en aspectos técnicos del proceso.

Posteriormente, el hilo que condujo a la búsqueda de la métrica ideal planteó diferentes métodos de la propia fisiología de la diabetes: glucosuria, glucemia de ayuno y posprandial, glucemia capilar en ayuno, preprandial y posprandial.

En la evaluación de estos métodos se observa que responden fielmente al estado de la glucosa en un tiempo específico y que resultan extraordinariamente

útiles para ponderar la situación aguda de un sujeto; elementos *sine qua non* para ejercer la terapéutica en descontroles agudos, por ejemplo.

No obstante, esa gran aportación deriva en su misma limitante: la temporalidad. Ejercer un análisis a través de ellos a mediano plazo (incluso en el mismo día) le confiere una visión evidentemente parcial e incluso riesgosa (como aumentar la dosis de insulina con base sólo en la hiperglucemia de ayuno, ya que no descarta la hipoglucemia en la madrugada).

En el ánimo de observar el movimiento de la glucosa con miras a más largo plazo, se incluyen en el análisis de la diabetes parámetros que permiten establecer el control a más largo plazo, a través de la observación del promedio ponderado de la glucosa en espacios de tiempo mayores: hemoglobina glicada (HbA1), hemoglobina glicada A1c (HbA1c) y fructosamina, entre otros. La HbA1c ha demostrado ser un extraordinario instrumento para categorizar los riesgos de las complicaciones a largo plazo, sobre todo las microvasculares, así como un excelente parámetro para evaluar los riesgos poblacionales. No obstante, en su misma definición fisiológica se subestiman algunas consideraciones propias de la conducta de la glucosa: el cambio constante, las hipoglucemias e hiperglucemias, las diferentes excursiones y su duración. Además, se ve afectada por los ajustes metabólicos ante estos cambios y la variación intersujetos, entre otras cosas, como embarazo, crecimiento, pubertad, anemia, hemoglobinopatías, periodos de entrenamiento intenso, enfermedades febriles. Así, una HbA1c idéntica no puede traducirse como un comportamiento de glucosa idéntico. La HbA1c pierde especificidad al transpolarse al discurrir de la glucosa interdía, y aún más en los valores intersujetos².

En el ánimo de responder ante variables tan diversas, se buscan parámetros que logren observar la glucosa dentro de su variabilidad, que, de suyo, es su única constante.

Se han propuesto distintos esfuerzos para resolver estas dificultades. En este capítulo daremos cuenta de éstos y de los que la literatura médica establece hoy como aceptados por consenso.

La posición de la HbA1c como estándar de oro en la valoración del estado glucémico de los pacientes que viven con diabetes se consolida a partir de la publicación de los estudios DCCT³ y UKPDS⁴. Los resultados de estos trabajos demuestran su gran capacidad predictiva para estimar el riesgo de complicaciones crónicas, sobre todo las microvasculares.

Durante dos décadas incluso se asumió como sinónimos los conceptos HbA1c y control glucémico, aunque las limitaciones de la HbA1c fueron señaladas incluso por los autores de aquellas publicaciones (DCCT y UKPS).

«La HbA1c no es la más expresión del grado de hiperglucemia. Otros elementos del control glucémico en la diabetes podrían no verse reflejados en ella y sumar o modificar el riesgo de complicaciones», dijo el grupo de investigadores del DCCT en 1995⁵. Bajo este paradigma se han analizado hasta hoy todos los puntos finales vinculados con el control de la diabetes. La infraestimación de la hipoglucemia de la HbA1c y su limitada capacidad para estimar el riesgo cardiovascular han sido temas ampliamente debatidos durante estos años.

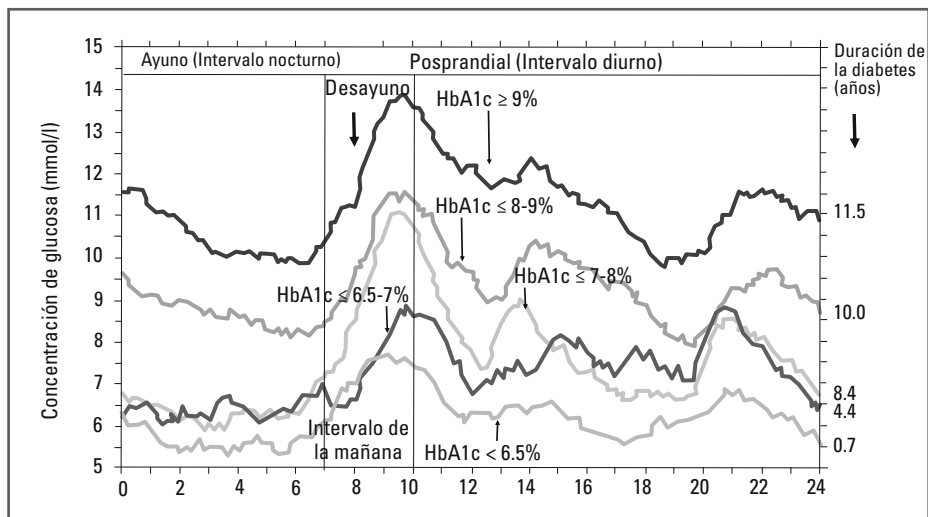


Figura 1. Registros del MCG de 24 h en 5 grupos de pacientes con DM2 (adaptado de Monnier, et al.⁶).

En 2007, Monnier, et al.⁶ mostraron los resultados de sus estudios en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con MCG, y los vincularon con la HbA1c y la duración de la diabetes (Fig. 1).

A través de esta revolucionaria y contundente muestra se evidencian las profundas diferencias entre la HbA1c y el continuo de glucosa. Los cuestionamientos hacia el actual estándar de oro han sido expuestas por muchos otros autores². De manera formal, a partir de ese texto se instala el concepto de variabilidad glucémica (VG).

Las dificultades técnicas del MCG, lo novedoso del mismo, la ausencia de estandarización en los instrumentos de medición y la expresión de sus resultados, la evidente limitación en disponibilidad, las dudas sobre su utilidad e incluso una visión elitista de la aplicación de la técnica generaron fuertes discusiones y retardaron su aplicación.

No es sino hasta el año 2017 que se logra el primer consenso sobre el MCG⁷, que puntualiza sus requerimientos básicos y métricas: suficiencia y tiempo mínimo de colección de datos, promedio de glucosa, HbA1 estimada, porcentaje de tiempo en rango (TER), VG, tiempo mínimo para considerar una excursión como hipoglucemia o hiperglucemia, entre otros. Además, protocoliza el reporte del perfil ambulatorio de glucosa (PAG).

En 2019, Beck, et al.⁸ validaron el TER en 70-180 mg/dl, al establecer la asociación entre el porcentaje de TER con las complicaciones microvasculares con base en los valores de 7 puntos de glucosa obtenidos cada 3 meses en el DCCT. El promedio de TER de los participantes fue del $41 \pm 16\%$. Los autores encontraron que por cada 10% menos de TER se incrementa el riesgo de progresión de retinopatía diabética un 64% y de presentar microalbuminuria un 40% (Fig. 2).

En base a este estudio, en febrero de 2019, durante el *Advanced Technologies & Treatments for Diabetes Congress*, se reunió a un grupo internacional de

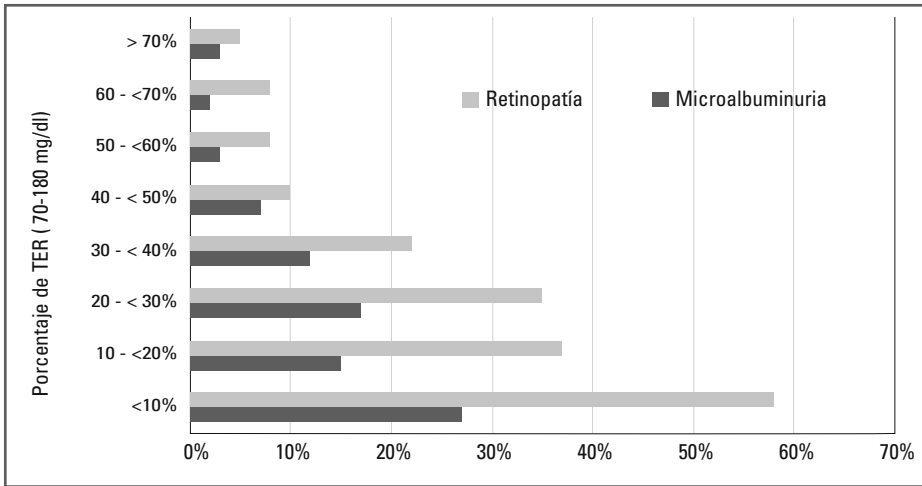


Figura 2. Tiempo en rango y su relación con complicaciones crónicas microvasculares (adaptado de Beck, et al.⁸).

expertos que incluyó médicos, investigadores y personas que viven con diabetes, los cuales llegaron a un consenso respecto a esta tecnología, que se publicó en línea en junio del mismo año⁹. El grupo coincidió en la necesidad de al menos tres factores para el análisis óptimo de la información obtenida del MCG:

- Parámetros de medición estandarizados para el MCG.
- Visualización gráfica del comportamiento de la glucosa.
- Metas clínicas claras.

A continuación, se definen los principales componentes del PAG.

PARÁMETROS DE MEDICIÓN ESTANDARIZADOS PARA LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA

Los parámetros de medición estandarizados para la monitorización continua de glucosa son (Tabla 1):

- Suficiencia de datos: el número de días de uso ininterrumpido del MCG. Se estima un mínimo de 14 días para obtener información relevante.
- Porcentaje del tiempo que el MCG se mantiene activo: el reporte del MCG permite conocer qué porcentaje del tiempo el paciente se mide y mantiene el MCG activo. Para obtener suficiente información para el análisis se deben completar al menos el 70% de las mediciones.
- El uso del MCG de más del 70% del tiempo en los 14 días más recientes tiene una alta correlación con 3 meses de glucosa promedio, TER y parámetros de evaluación de hiperglucemia¹⁰. En personas con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) la correlación es menor con hipoglucemia y VG, y se recomiendan periodos mayores (4 semanas) para revelar mejor los eventos de hipoglucemia¹⁰.
- Glucosa promedio: estima el concentrado de la media aritmética del periodo de monitoreo.

**Tabla 1. Indicadores clínicos estandarizados con base en MCG 2019
Adaptado de Battelino, et al.⁹**

Indicador	Meta/Recomendación*
Suficiencia de datos	14 días
Número de días de uso ininterrumpido del MCG Porcentaje de tiempo de MCG activo Porcentaje de datos registrados durante 14 días de uso	70%
Glucosa promedio	< 150 mg/dl
IMG = $3.31 + [0.02392 \times \text{promedio de glucosa mg/dl}]$	< 7%
CV = (desviación estándar/promedio) \times 100	< 36%*
Tiempo arriba de 250 mg/dl (TAR 250)	<5%
Tiempo arriba de 181 y debajo de 250 mg/dl (TAR 181-250)	<25%
Tiempo entre 70 y 180 mg/dl (TER 70-180)	>70%
Tiempo debajo de 70 mg/dl (54-69 mg/dl) (TBR 54-69)	< 4%
Tiempo debajo de 54mg/dl (TBR < 54)	< 1%

*Para la mayoría de los adultos con diabetes tipo 1 y tipo 2.

- Hemoglobina glicada estimada (eA1c) e índice de manejo de glucosa (IMG): en 2017, Beck, et al.² propusieron el término hemoglobina glicada estimada, cuya fórmula (eHbA1c % = $3.38 + [0.02345 \times \text{glucosa promedio en mg/dl}]$) surgió de la correlación de la HbA1c medida en un laboratorio central contra el promedio de glucosas obtenidas del MCG G4 Platinum® (Dexcom).

Los cálculos basados en temporalidades cortas carecen de precisión. Esto, entre otras cosas, explica por qué no siempre coincide la HbA1c con la eHbA1c. Por ejemplo, la eHbA1c podría ser mayor a la HbA1c (medida dos semanas antes) si en el MCG de las últimas dos semanas hubo periodos de hiperglucemia que no estuvieron presentes en los tres meses previos, como en enfermedades febriles, cetoacidosis o uso de glucocorticoides. También podría ser menor cuando se hace un cambio reciente con efectos favorables (tratamiento, dieta con disminución de carbohidratos o inicio de actividad física). Además, existen casos donde siempre hay una diferencia entre la HbA1c y la eHbA1c en la misma dirección. Si la HbA1c es mayor que la eHbA1c, esto podría significar que el paciente tiene un recambio más lento de eritrocitos, una tasa de glicación mayor que el promedio u otra variación biológica o genética aún no definida¹¹. Si la HbA1c es menor que la eHbA1c, podría significar un recambio de eritrocitos más rápido o una tasa de glicación menor que el promedio.

Para reducir la confusión y frustración entre los clínicos y los pacientes, en 2019 Bergenstal, et al.¹¹, apoyados por la *Food and Drug Administration*, sugirieron

Tabla 2. IMG calculado del promedio de glucosa de MCG

Glucosa promedio de MCG (mg/dl)	IMG (%)*
100	5.7
125	6.3
150	6.9
175	7.5
200	8.1
225	8.7
250	9.3
275	9.9
300	10.5
350	11.7

*IMG (%) = 3.31 + [0.02392 × glucosa promedio mg/dl]

Puede consultarse la calculadora de IMG en línea en www.jaeb.org/gmi y en www.AGPreport.org/agp/links

el cambio de nomenclatura de la eHbA1c. Entre las alternativas surgieron «índice de control de glucosa» e «índice de manejo de glucosa». Tras una encuesta, discusión y reflexión acerca del significado de los términos «control» o «manejo», se hizo referencia a algunos autores como Dickinson, et al.¹², quienes han señalado que el término «control» tiene connotaciones negativas, enjuiciadoras y estigmatizantes, en lugar de empoderadoras.

En opinión de los autores de este capítulo, es imposible «controlar» la glucosa y mucho menos «controlar la diabetes». El paciente no puede controlar el hecho de tener diabetes ni decidir su nivel de glucosa en cada momento, sólo puede aprender a regularla o manejarla, de ahí que se acuñe el término índice de manejo de glucosa¹¹.

El IMG se calcula mediante la siguiente fórmula: $IMG (\%) = 3.31 + (0.02392 \times \text{glucosa promedio en mg/dl})$, la cual se obtuvo del análisis computarizado de regresión lineal de los datos de estudios clínicos más recientes, realizados con los sistemas de monitoreo de glucosa con mayor precisión (eje x) y su relación con mediciones estandarizadas de la HbA1c (eje y).

Cuando el IMG sea menor que la HbA1c medida, debe prestarse mayor atención al tiempo en hipoglucemia del reporte del MCG, pues, como se sabe, la HbA1c es menos sensible a la hipoglucemia.

En la tabla 2 se muestra la relación de los promedios de glucosa obtenidos por MCG con el IMG calculado¹¹.

- Variabilidad glucémica: a partir de los trabajos de Monnier, et al.⁶, el MCG centró su atención en la VG. En su argumentación se establece que no es

sólo el estatus de hiperglucemia, sino también la hipoglucemia y sobre todo los ajustes fisiológicos que se deben realizar para recuperar la homeostasis los que podrían explicar la aparición de complicaciones crónicas. La VG ha demostrado una alta correlación entre la salud endotelial y la hipoglucemia, además de que en algunos trabajos se demostró significancia estadística como predictor de mortalidad¹³⁻¹⁶. No obstante, la creciente evidencia sobre su valor contaba con una limitante: la dificultad para acordar un método único para su medición y, por ende, definición. Durante más de 10 años pasamos de la estimación de la media de la amplitud de las excursiones de glucosa a la medición de la desviación estándar de todas las mediciones, incluyendo ecuaciones de alta sensibilidad y especificidad, pero cuya complejidad las hace poco reproducibles (*Continuous overall net glyce-mic action* [CONGA], por ejemplo)¹⁷. Finalmente, en el Consenso Internacional de 2017⁷ se estableció el coeficiente de variación (CV) como estándar de medición, sustentado en su sensibilidad y especificidad, pero sobre todo por su gran reproducibilidad y sencillez en el cálculo.

El CV se calcula con la fórmula $([\text{desviación estándar/promedio}] \times 100)$ y se estima como valor meta < 36%, ya que se asocia con menor riesgo de hipoglucemia^{6,18}. Algunos estudios sugieren una meta menor de CV (33%), ya que este valor da protección adicional contra las hipoglucemias en aquellos pacientes que usan insulina y/o sulfonilureas¹⁹⁻²¹.

- Tiempo en rango: es el porcentaje de tiempo en el que se encuentran las mediciones de glucosas obtenidas por MCG dentro de los límites de 70-180 mg/dl. De acuerdo con la *American Diabetes Association*, se estima como objetivo más del 70% en esa franja^{8,22}. En términos generales, se busca tener al paciente el mayor tiempo posible en rango (TER) pero con el menor tiempo posible debajo del rango (TBR), por lo que debe enfocar la terapéutica para lograr esto.

Además del tiempo en rango de 70-180 mg/dl, se definieron los tiempos arriba de rango (TAR) y TBR de la siguiente manera:

- Tiempo arriba de 250 mg/dl (TAR 250): se considera que la meta debe ser menos del 5%.
- Tiempo arriba de 181 y debajo de 250 mg/dl (TAR 181-250): se considera que la meta debe ser menos del 20%.
- Tiempo debajo de 70 mg/dl (54-69 mg/dl) (TBR 54-69): se considera que la meta debe ser menos del 4%.
- Tiempo debajo de 54 mg/dl (TBR < 54): se considera que la meta debe ser menos del 1%.

Es importante aclarar que el consenso definió los puntos de corte entre 70 y 180 mg/dl en personas con DM1 y DM2, y entre 63 y 140 mg/dl durante el embarazo (Fig. 3).

Asimismo, el clínico establecerá metas terapéuticas distintas según las condiciones de cada paciente, como ocurre durante el embarazo, con los niños pequeños, los adultos mayores, las personas con alto riesgo de hipoglucemia y las personas con enfermedades concomitantes.

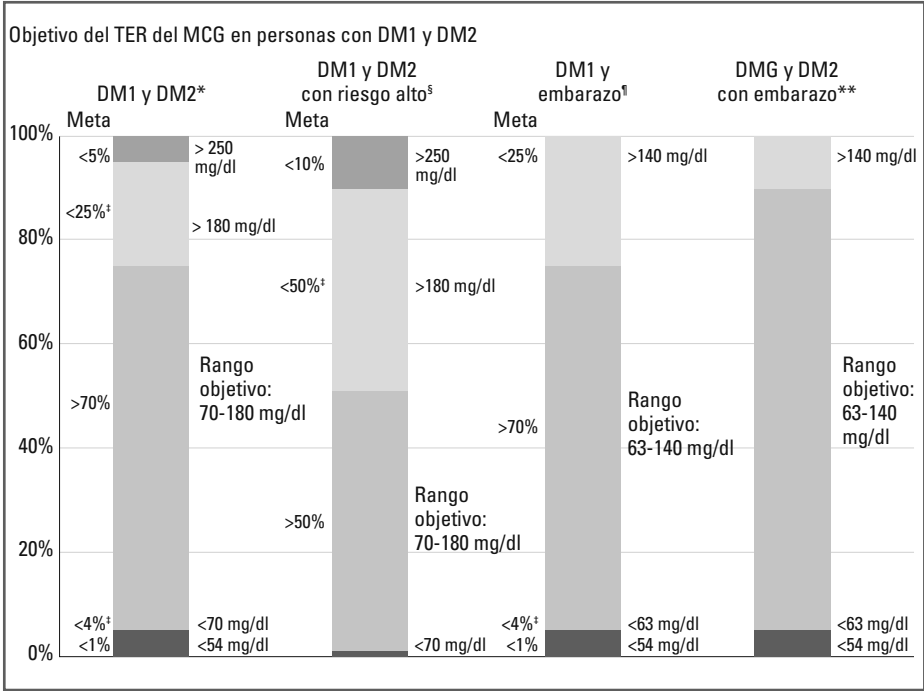


Figura 3. Objetivo del TER del MCG en personas con DM1 y DM2 (adaptado de Battelino, et al.⁹). *En menores de 25 años, si la meta de HbA1c es 7.5%, ajustar TER a aproximadamente el 60%. †Incluye el porcentaje de tiempo con valores superiores a 250 mg/dl. ‡Incluye el porcentaje de tiempo con valores inferiores a 54 mg/dl. §Se consideran de alto riesgo los adultos mayores, personas con menor sensibilidad a hipoglucemia, arritmias, déficit cognitivo, alto riesgo de caídas y otras comorbilidades. ¶Los porcentajes de TER se basan en evidencia limitada; se requieren más estudios. **No se incluyen porcentajes de TER, pues la evidencia disponible es muy limitada.

- Episodio individual de hiperglucemia (> 180 mg/dl; > 250 mg/dl) a aquellos eventos que rebasen los 15 min por excursión²².
- Episodio individual de hipoglucemia (< 70 mg/dl; < 54 mg/dl) a aquellos eventos que rebasen los 15 min por excursión²².

VISUALIZACIÓN GRÁFICA DEL COMPORTAMIENTO DE LA GLUCOSA: PERFIL AMBULATORIO DE GLUCOSA

Como se ha mencionado, en 2017²³ se propuso estandarizar la forma de presentar la información obtenida del MCG mediante el reporte del PAG, el cual se ha actualizado este 2019⁹.

El reporte del PAG debe incluir una gráfica con la frecuencia de la distribución de las glucosas a lo largo del día, la suficiencia de datos, el porcentaje de uso del sensor, el promedio de glucosa, el IMG, la desviación estándar, el CV, el porcentaje del tiempo en los rangos de glucosa muy bajo, bajo, en rango terapéutico, alto y muy alto (< 54, 54-69, 70-180, 181-250, > 250 mg/dl, respectivamente).

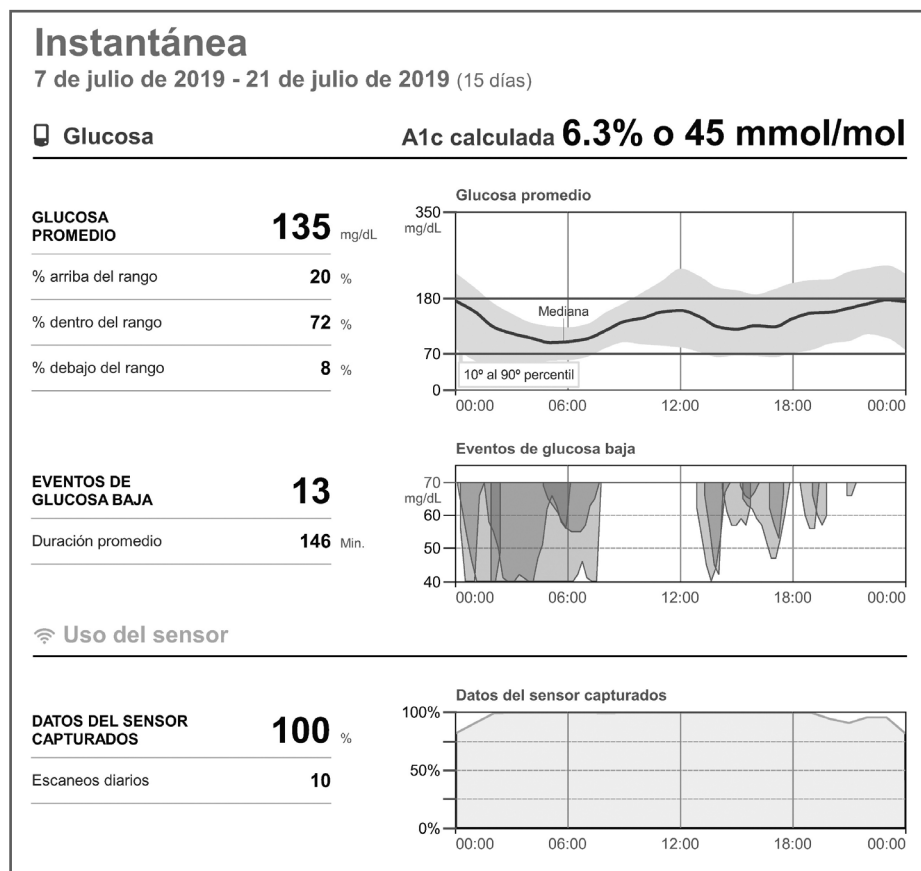


Figura 4. Reporte oficial del PAG del monitoreo intermitente del sistema FreeStyle Libre®. Nótese que este reporte sólo tiene TER 70-180, TAR > 180 y TBR < 70. No reporta desviación estándar ni coeficiente de variación.

A día de hoy, no todos los sistemas de MCG presentan el PAG de la misma manera. Como se puede observar en la figura 4, el reporte oficial del FreeStyle Libre® sólo tiene TER 70-180, TAR > 180 y TBR < 70; no reporta desviación estándar ni CV, y todavía reporta la eHbA1c.

El reporte del MCG del 640G aún no muestra el PAG y los porcentajes de TER se basan en los niveles de glucosa obtenida por glucómetro, y no por el sensor.

En la figura 5 se muestra una edición del reporte oficial de Dexcom G6® que ya incluye todas las variables, pero en dos páginas.

METAS CLÍNICAS CLARAS

El consenso internacional del MCG ha establecido los objetivos para el TER entre 70 y 180 mg/dl para personas con DM1 y DM2. También se han definido los objetivos del porcentaje del tiempo durante el cual la glucosa podría estar por debajo del rango o por encima de éste, como se muestra en la figura 3.

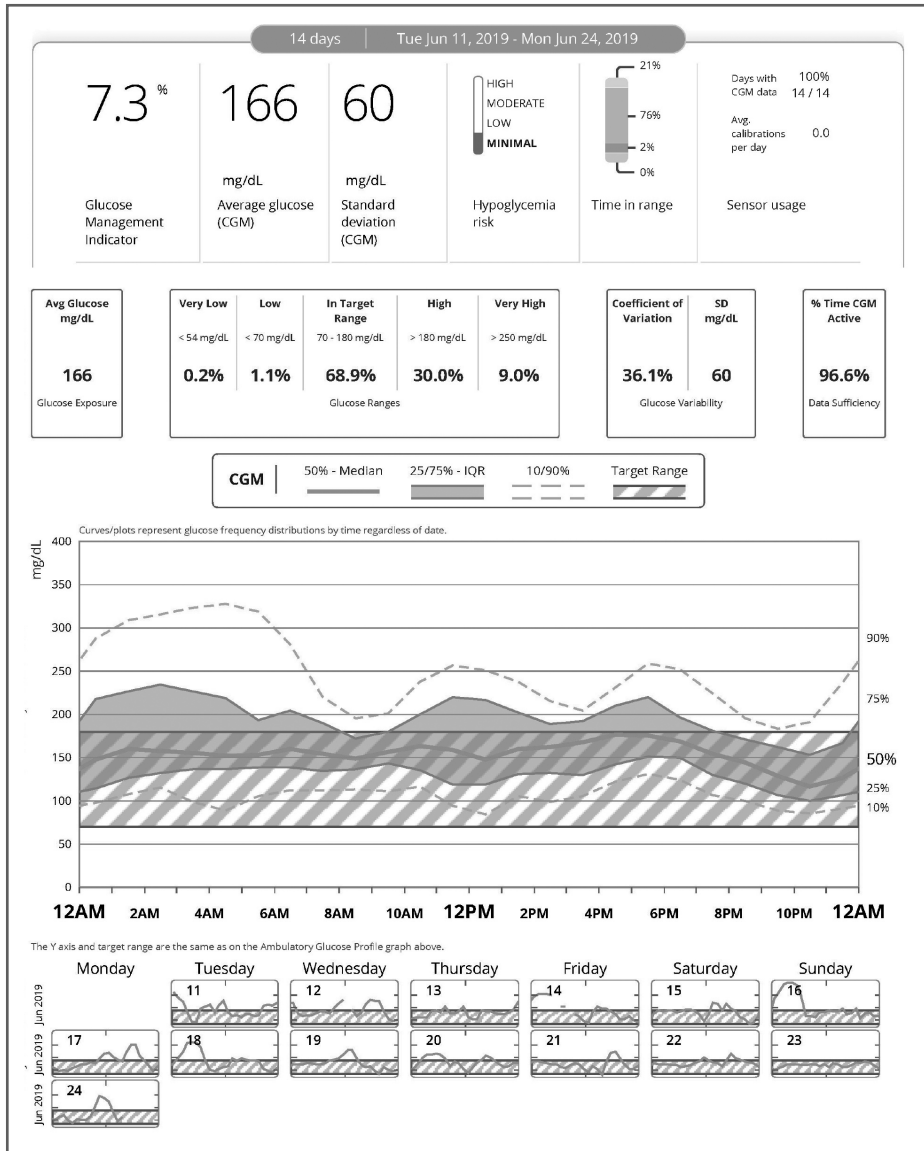


Figura 5. Reporte oficial del PAG del MCG del sensor Dexcom G6®. Nótese que este reporte contiene TER 70-180, TAR 181-250 mg/dl, TAR > 250, TBR 54-69 mg/dl y TBR < 54 mg/dl. También reporta desviación estándar, coeficiente de variación e IMG.

El primer objetivo debe ser disminuir el TBR, disminuir a menos del 4% (menos de 1 h) el tiempo que el paciente pasa con glucosa de menos de 70 mg/dl y menos del 1% (menos de 15 min) con menos del 54%.

El segundo objetivo sería aumentar al 70% (16 h 48 min) el TER entre 70 y 180 mg/dl para personas con DM1 y DM2.

En personas con DM1 y DM2 de alto riesgo, el objetivo es disminuir a menos del 1% (15 min) el TBR de glucosa en menos de 70 mg/dl y el 50% (12 h) o más el

TER entre 70 y 180 mg/dl. Se consideran poblaciones de alto riesgo las personas de edad avanzada, los niños muy pequeños, las personas con hipoglucemias inadvertidas, frecuentes o severas, y los pacientes con disfunción cognitiva o enfermedades concomitantes, como insuficiencia renal crónica o insuficiencia hepática.

Durante el embarazo en DM1 las metas son más estrictas: el objetivo del TER es entre 63 y 140 y la meta es que más del 70% del tiempo se mantengan en ese rango; menos del 4% por debajo de 63 mg/dl y menos del 1% por debajo de 54 mg/dl. El uso del MCG en mujeres embarazadas con DM1 ha demostrado mejorar los desenlaces neonatales^{24,25}. Un aumento en un 5-7% del TER 63-140 en el segundo y tercer trimestre (con respecto a las mujeres que no usaron MCG) se asocia con menor riesgo de productos grandes para edad gestacional, macrosomía, admisiones a la unidad de cuidados intensivos neonatales e hipoglucemia neonatal²⁵.

En diabetes gestacional y en embarazo en DM2, aún no hay suficiente evidencia clínica para plantear porcentajes de TER, pero la recomendación es mantener el mayor tiempo posible la glucosa entre 63 y 140 mg/dl y disminuir al mínimo los niveles debajo de 63 o arriba de 140 mg/dl.

CONCLUSIONES

El monitoreo continuo emerge como una herramienta de alta precisión para establecer el comportamiento de la glucosa tomando en cuenta su persistente movimiento.

La complejidad del metabolismo de glucosa ha dificultado establecer una sola métrica para evaluarlo; sin embargo, y ante la gran cantidad de datos que arroja este método, los autores queremos destacar, por la evidencia, reproducibilidad y consenso, las métricas TER, TAR, TBR y CV como los ejes en la evaluación del MCG. La reciente estandarización de éstas permite que la comunidad de diabetes pueda comparar los efectos de las diferentes intervenciones, tanto a nivel de investigación como en la práctica clínica. Sabido es que los cambios en este tema son vertiginosos, por lo que seguramente en una temporalidad corta se tendrán que emitir nuevas recomendaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Swati S, Agarwal P. Diabetes Mellitus: An Ayurvedic View. *J Sci Innov Res* [Internet]. 2015;4(4):193-6. Disponible en: www.jsirjournal.com
2. Beck RW, Connor CG, Mullen DM, Wesley DM, Bergenstal RM. The Fallacy of Average: How Using HbA1c Alone to Assess Glycemic Control Can Be Misleading. *Diabetes Care*. 2017;40(8):994-9.
3. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):977-86.
4. Group U. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
5. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 1995;44(8):968-83.
6. Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, Owens DR. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(2):263-9.

7. Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631-40.
8. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care*. 2019;42(3):400-5.
9. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-603.
10. Riddlesworth TD, Beck RW, Gal RL, et al. Optimal Sampling Duration for Continuous Glucose Monitoring to Determine Long-Term Glycemic Control. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(4):314-6.
11. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, et al. Glucose management indicator (GMI): A new term for estimating A1C from continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2018;41(11):2275-80.
12. Dickinson JK, Maryniuk MD. Building Therapeutic Relationships: Choosing Words That Put People First. *Clin Diabetes*. 2017;35(1):51-4.
13. Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of Oxidative Stress by Acute Glucose Fluctuations Compared With Sustained Chronic Hyperglycemia in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2006;295(14):1681.
14. Rizzo A, Mercuri F, Quagliaro L, Damante G, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Metab*. 2001;281(5):E924-30.
15. Su G, Mi S, Tao H, et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:19.
16. Takahashi H, Iwahashi N, Kirigaya J, et al. Glycemic variability determined with a continuous glucose monitoring system can predict prognosis after acute coronary syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17:116.
17. Rodbard D. The Challenges of Measuring Glycemic Variability. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(3):712-5.
18. Gómez AM, Muñoz OM, Marin A, et al. Different Indexes of Glycemic Variability as Identifiers of Patients with Risk of Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12(5):1007-15.
19. Rama Chandran S, Tay WL, Lye WK, et al. Beyond HbA1c: Comparing Glycemic Variability and Glycemic Indices in Predicting Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(5):353-62.
20. Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A, et al. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(7):832-8.
21. Rodbard D. Hypo- and Hyperglycemia in Relation to the Mean, Standard Deviation, Coefficient of Variation, and Nature of the Glucose Distribution. *Diabetes Technol Ter*. 2012;14(10):868-76.
22. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S55-64.
23. Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631-40.
24. Kristensen K, Ögge LE, Sengpiel V, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes: an observational cohort study of 186 pregnancies. *Diabetologia*. 2019;62:1143-53.
25. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10110):2347-59.

Diagnóstico de hipoglucemia reactiva utilizando el monitoreo continuo de glucosa

Daniel Cuevas Ramos

INTRODUCCIÓN

La hipoglucemia reactiva al alimento ha sido rechazada como diagnóstico desde inicios de 1990 hasta la fecha^{1,2}, y hasta la fecha se cuestiona como enfermedad³. Las razones son la inconsistencia en el valor de glucemia con la presencia de síntomas, por lo que se ha justificado como un trastorno «funcional» no relacionado con la presencia de hipoglucemia. Algunos pacientes presentan valores de glucemia inferiores a 70 mg/dl y permanecen asintomáticos, mientras que otros se quejan de síntomas sugerentes de hipoglucemia y con valores normales de glucosa. Al realizar la curva de tolerancia de glucosa con 75 g también se determinó que la hipoglucemia reactiva no era un diagnóstico factible y que los resultados de glucosa tan bajos (incluso en 40 mg/dl) eran consecuencia de la carga rápida de carbohidratos. En realidad, todas estas discrepancias reflejan la carencia de contar con un método suficientemente sensible y específico para realizar el diagnóstico de hipoglucemia reactiva posprandial^{4,5}. Además, cualquier individuo puede adaptarse a la hipoglucemia repetida posprandial y perder la respuesta adrenérgica, como ocurre en pacientes con diabetes e hipoglucemia inadvertida.

En la práctica diaria en consultorio, la hipoglucemia reactiva al alimento es sumamente común, porque en México y Latinoamérica existe un alto riesgo de resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. La resistencia a la insulina ocasiona liberación tardía de insulina con un pico de secreción retrasado, y en vez de ocurrir a los 20-30 min después del consumo de alimentos, se presenta hasta 60-120 min después, cuando los carbohidratos se han absorbido y la glucemia es normal. El pico de insulina ocasiona disminución mayor de la glucemia a valores por debajo de 70 mg/dl, lo que desencadena síntomas adrenérgicos como temblor, ansiedad, calor, sudor, taquicardias –referidas como palpitaciones– y hambre por algo dulce. Los pacientes suelen consumir carbohidratos con éxito, pues resuelven los síntomas temporalmente; sin embargo, a las 2-4 h vuelven a recaer y presentan el mismo ciclo fisiopatológico por el retraso en la secreción de insulina o disinsulinismo.

CAUSAS DE LA HIPOGLUCEMIA REACTIVA

Existen tres tipos de hipoglucemia reactiva⁶. La hipoglucemia reactiva funcional o idiopática ocurre predominantemente en pacientes con vaciamiento gástrico acelerado, habitualmente jóvenes con personalidad tipo A, descrita como profesionistas con aprehensión, ansiedad, alto nivel de estrés y generalmente de peso corporal normal. También suelen presentar enfermedad ácido péptica o gastritis. Después del consumo de carbohidratos simples suelen presentar hipoglucemia reactiva al alimento, con niveles de glucemia posprandial inferiores a 70 mg/dl. Ello se resuelve con el consumo de azúcares; sin embargo, el cuadro suele repetirse. Por ello se recomienda fraccionar la alimentación en quintos y reducir el consumo de azúcares simples al mínimo (< 5%) y consumirlos mezclados con algún tipo de proteína o grasa. También se ha propuesto la acarbosa como un tratamiento útil en estos pacientes⁷⁻⁹.

El segundo tipo de hipoglucemia reactiva es la alimentaria, consecuencia de cirugía gástrica o intestinal⁶. En el pasado era consecuencia de las cirugías por enfermedad ácido péptica, llamadas de Billroth tipo 1 o 2. Actualmente son también frecuentes por la cirugía de puente gástrico intestinal en Y de Roux, con el objetivo de reducir de peso (cirugía bariátrica). En ambos casos se induce hipoglucemia reactiva por la rápida absorción de carbohidratos simples desfasándose de la secreción de insulina. Estos pacientes requieren control estricto de la calidad del alimento para evitar dichos eventos^{3,6}.

El tercer tipo de hipoglucemia reactiva es el ocasionado por la resistencia a la insulina⁶. Es el más frecuente en nuestro país, pues las altas tasas de resistencia a la insulina, síndrome metabólico y diabetes son consideradas como emergencia epidemiológica desde 2016. Los pacientes suelen padecer sobrepeso u obesidad, y es identificable la acantosis *nigricans* en cuello, axilas o ingles. En la exploración física es común la presión arterial por encima de 130/80 mmHg. En los laboratorios se encuentran triglicéridos > 150 mg/dl, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) menor de 40 mg/dl en hombres y menor de 50 mg/dl en mujeres. La gamma-glutamyltranspeptidasa se encuentra más de 50 mg/dl por la presencia de hígado graso. El valor de glucemia en ayuno suele ser normal, pero cercano a 100 mg/dl. En algunos casos ya se encuentra glucosa de ayuno anormal. El cuadro clínico característico es cansancio que impide terminar la jornada diaria, sensación de comer azúcar con frecuencia, lo cual es difícil de contener, y genera desesperación en los pacientes porque notan que está aumentando de peso. A las 1-2 h después de consumir alimentos azucarados, notan hambre de azúcar, ansiedad, temblor, sensación de desmayo, sueño y palpitaciones. Estos síntomas suelen llevar a los pacientes a solicitar ayuda médica. Erróneamente, y con frecuencia, se diagnostican con disautonomía, trastornos por ansiedad y depresión, fibromialgia o algún trastorno tiroideo. Desafortunadamente no se piensa en lo más prevalente, como es la resistencia a la insulina o «prediabetes», es decir, diabetes tipo 2. El primer dato clínico que sugiere diabetes tipo 2 incipiente es el síndrome ocasionado por hipoglucemia reactiva combinado con cansancio crónico. Como

es una enfermedad progresiva, el daño de la célula β desde el síndrome metabólico hasta la diabetes tipo 2 ocasionará la elevación progresiva de la glucemia en ayuno y posprandial, de la mano de elevación de la hemoglobina glucosilada, lo que cumple los criterios diagnósticos de diabetes tipo 2 por las asociaciones médicas¹⁰. Finalmente, la etapa terminal de la diabetes, con menos del 30% de células β en el páncreas y mínima secreción de insulina, es cuando el paciente presenta poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida peso. La hipoglucemia reactiva «avisa» de disinsulinismo (retraso en la primera fase de secreción de insulina) e hiperinsulinemia posprandial (por la resistencia a la acción de la insulina). En esta etapa se puede ofrecer tratamiento médico para corregir la primera fase de secreción de insulina con inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 (DPP4)¹¹. Sin embargo, como el paciente requiere reducir de peso se puede iniciar con análogo de *glucagon like peptide 1* (GLP-1) y plan de alimentación equilibrado, así como mejorar la sensibilidad a la insulina con metformina. El efecto clínico es rápido y en pocas semanas el paciente nota mejoría en el cansancio, mayor energía, menos sueño, menor sintomatología por hipoglucemia y la corrección de la mayoría de los parámetros de laboratorio. En algunos casos habrá que reforzar el tratamiento con fibrato y/o estatina por dislipidemia persistente, así como con antihipertensivos. En la mayoría de los pacientes, en el transcurso del primer año el trastorno se corrige al normalizar el peso corporal, aunque es recomendable continuar con la metformina por los beneficios que aporta en la prevención de la diabetes tipo 2 (30% menor de incidencia de diabetes) en la población de riesgo.

UTILIDAD DEL MONITOREO CONTINUO DE GLUCOSA PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA HIPOGLUCEMIA REACTIVA

Todos los tipos de hipoglucemia reactiva son identificables con el monitoreo continuo de glucosa (MCG), pero particularmente útil en los pacientes con hipoglucemia reactiva por resistencia a la insulina. Durante el MCG el paciente anota en papel o una aplicación de celular la sintomatología durante cada día y los alimentos que consumió. Por ello es sencillo cotejar que en los momentos de hipoglucemia (< 70 mg/dl) los pacientes anotaron sentirse mal, con síndrome de hipoglucemia reactiva y generalmente consecuencia de consumo excesivo de carbohidratos. En algunos pacientes se identifica alta variabilidad glucémica con hiperglucemia alternante con hipoglucemia reactiva, y muchos de ellos con niveles de glucemia posprandial superiores a 200 mg/dl. Los niveles de hipoglucemia pueden ser tan bajos como cercanos a 40 mg/dl. Se recomienda revisar los casos presentados en el capítulo 12 de este libro. De la misma forma, después del tratamiento médico y corrección del peso corporal, los pacientes normalizan los resultados del MCG. El MCG permite confirmar, por lo tanto, que la hipoglucemia reactiva es un síndrome clínico relacionado con diferentes causas y que amerita tratamiento. En el caso de los pacientes con resistencia a la insulina, el tratamiento previene la progresión a diabetes *mellitus* tipo 2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med.* 1995;332:1144-52.
2. Service FJ. Classification of hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28:501-17.
3. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:709-28.
4. Palardy J, Havrankova J, Lepage R, et al. Blood glucose measurements during symptomatic episodes in patients with suspected postprandial hypoglycemia. *N Engl J Med.* 1989;321:1421-5.
5. Chalew SA, Koetter H, Hoffman S, Levin PA, Kowarski AA. Diagnosis of reactive hypoglycemia: pitfalls in the use of the oral glucose tolerance test. *South Med J.* 1996;79:285-7.
6. Hofeldt FD, Dippe S, Forsham PH. Diagnosis and classification of reactive hypoglycemia based on hormonal changes in response to oral and intravenous glucose administration. *Am J Clin Nutr.* 1972;25:1193-201.
7. Middleton SJ, Balan K. Idiopathic accelerated gastric emptying presenting in adults with postprandial diarrhea and reactive hypoglycaemia: a case series. *J Medical Case Rep.* 2012;132:1-7.
8. Lefebvre PJ, Scheen AJ. The use of acarbose in the prevention and treatment of hypoglycaemia. *Eur J Clin Invest.* 1994;24:40-4.
9. Peter S. Acarbose and idiopathic reactive hypoglycemia. *Horm Res.* 2003;60:166-7.
10. Hudish LI, Reusch J, Sussel L. Beta cell dysfunction during progression of metabolic syndrome to type 2 diabetes. *J Clin Invest.* En prensa 2019.
11. Cuevas-Ramos D, Almeda-Valdés P, Meza-Arana CE, et al. Tratamiento con fostato de sitagliptina en pacientes con hipoglucemia reactiva secundaria a disinsulinismo. Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego. *Gac Med Mex.* 2017;153:S51-9.

Casos clínicos de la vida real con el monitoreo continuo de glucosa

Daniel Cuevas Ramos

INTRODUCCIÓN

Hasta el día de hoy el monitoreo continuo de glucosa (MCG) no se ha incluido como un instrumento validado para el diagnóstico de la diabetes *mellitus*^{1,2}. Sin embargo, se puede incrementar la experiencia clínica para demostrar la utilidad en identificar los casos con diabetes *mellitus* tipo 2 que no cumplen los criterios diagnósticos de las agencias regulatorias actuales^{1,2}, con la única finalidad de ayudar oportunamente a los pacientes con resistencia a la insulina. Con el MCG se ponen en evidencia muchos pacientes con alta variabilidad glucémica por hiperglucemias alternantes con normoglucemias o hipoglucemias reactivas posprandiales asociadas a resistencia a la insulina (véase capítulo 11). A continuación se muestran algunos ejemplos ilustrativos.

81

CASO CLÍNICO 1

Mujer de 25 años, sin enfermedades ni tratamientos, con antecedentes familiares de diabetes *mellitus* en el padre e infarto cardíaco en el abuelo paterno. Fuma 2 cigarros diarios, pero en reuniones hasta 8-10, además de mezclar con alcohol, entre 3 y 4 cervezas o tequila. Está preocupada porque tiene irregularidad menstrual con dismenorrea importante y no ha logrado quedarse embarazada. El motivo de consulta es cansancio cotidiano que le impide terminar la jornada diaria, además del deseo de embarazo. La exploración física destaca sobrepeso, con índice de masa corporal (IMC) 29 kg/m², 130/70 mmHg de presión arterial, taquicardia de 100 lpm y acantosis *nigricans*. Los estudios de laboratorio en ayuno mostraron: glucosa de 89 mg/dl, triglicéridos de 171 mg/dl, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) de 19 mg/dl y γ -glutamiltanspeptidasa elevada (118 U/l). En este momento de la evaluación podemos diagnosticar síndrome metabólico (triglicéridos altos, HDL bajo y circunferencia de cintura alta) en una mujer joven, con posible esteatosis hepática y síndrome de anovulación crónica con hiperandrogenismo (antes síndrome de ovario poliquístico). Además, con los criterios actuales de la Asociación Americana del Corazón se diagnosticaría hipertensión arterial de grado I. La taquicardia se atribuyó a pobre condicionamiento físico al incorporarse de la silla de la oficina y caminar a la mesa de exploración. Posiblemente nadie pensaría en diabetes *mellitus* tipo 2 por el valor de 89 mg/dl de glucosa, pues está

lejos de los criterios diagnósticos para glucemia en ayuno. Usualmente se ignora la pobre utilidad de la glucosa en ayuno para la detección oportuna de la diabetes tipo 2³, particularmente en Latinoamérica⁴ y más aún en México, donde incluso con glucemia en ayuno «normal» existe alta probabilidad de diabetes en el futuro⁵. A la paciente se le completó el abordaje con insulina en 32 mU/ml y hemoglobina glucosilada (HbA1c) en 5.8%. Se le solicitó curva de tolerancia después de la carga de 75 g de glucosa oral, y a los 90 min presentó síntomas de temblor, ansiedad, sensación de desmayo y náuseas. El personal de laboratorio le administró carbohidratos y suspendió la curva. El valor de insulina diagnóstica hiperinsulinemia en ayuno, que hoy en día tiene poca utilidad clínica. Si se calculara el índice de del modelo de evaluación de la homeostasis de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) [(glucosa de 89 × insulina de 32)/406], el resultado mayor de 2.5 (7.0) identifica resistencia a la insulina. Desafortunadamente, las guías actuales no toman en cuenta ninguno de estos marcadores de diabetes para realizar alguna intervención preventiva. Utilizamos el MCG en esta paciente y, utilizando la propuesta de criterios diagnósticos oportunos del capítulo 9, el resultado mostró diabetes *mellitus* de grado II, con glucemias posprandiales superiores a 200 mg/dl (hasta 251 mg/dl) y variabilidad glucémica > 24% (el promedio/total de la semana fue de 31%) (Fig. 1).

Con los resultados del sensor de glucosa se permitió diagnosticar hipoglucemia reactiva posprandial, hiperglucemia posprandial y alta variabilidad glucémica. Los tres diagnósticos pueden clasificarse como diabetes *mellitus* de grado II propuesta en el capítulo 9 de este libro. La hipoglucemia reactiva afecta a la calidad de vida de la paciente, ocasiona mucho cansancio, mareo, hambre por azúcar, con el subsecuente consumo de carbohidratos, aumento de peso progresivo y mayor resistencia a la insulina, con lo que empeoraría el cuadro hasta que, después de varios años, finalmente cumpliría los criterios de diabetes *mellitus* por la Asociación Americana de Diabetes. A esta paciente se le explicó el problema de resistencia a la insulina, síndrome metabólico y esteatosis hepática, así como la importancia de dejar el tabaco y el alcohol, continuar con el intento de embarazo, pero después de bajar de peso y empezar el tratamiento con metformina, en vez de usar anticonceptivos y antiandrógenos para regularizar los ciclos menstruales y favorecer el embarazo a término. Los inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) son útiles para corregir la fase temprana de secreción de insulina y con ello evitar hipoglucemias reactivas, por lo que podrían combinarse con la metformina⁶. Sin embargo, para inducir la reducción de peso podría optarse primero por la metformina combinada con análogo de *glucagon like peptide 1* (GLP-1), en particular liraglutida, por los resultados del estudio SCALE en la prevención del 80% del desarrollo de diabetes en tan sólo 3 años de seguimiento en casos como el nuestro⁷. La paciente tuvo reducción progresiva de peso hasta un IMC de 24 y logró el embarazo a término. Hasta el momento no ha presentado criterios de diabetes tipo 2 por la ADA y revirtió los criterios de diabetes tipo 2 propuestos en este libro (véase capítulo 9). Lleva un estilo de vida más saludable con un plan de alimentación equilibrado y en ocasiones una cerveza. Continúa sólo con 1,000 mg de metformina cada 12 h desde el embarazo. No presentó diabetes gestacional y su hijo pesó 2,800 kg al nacer. La glucemia en ayuno persiste

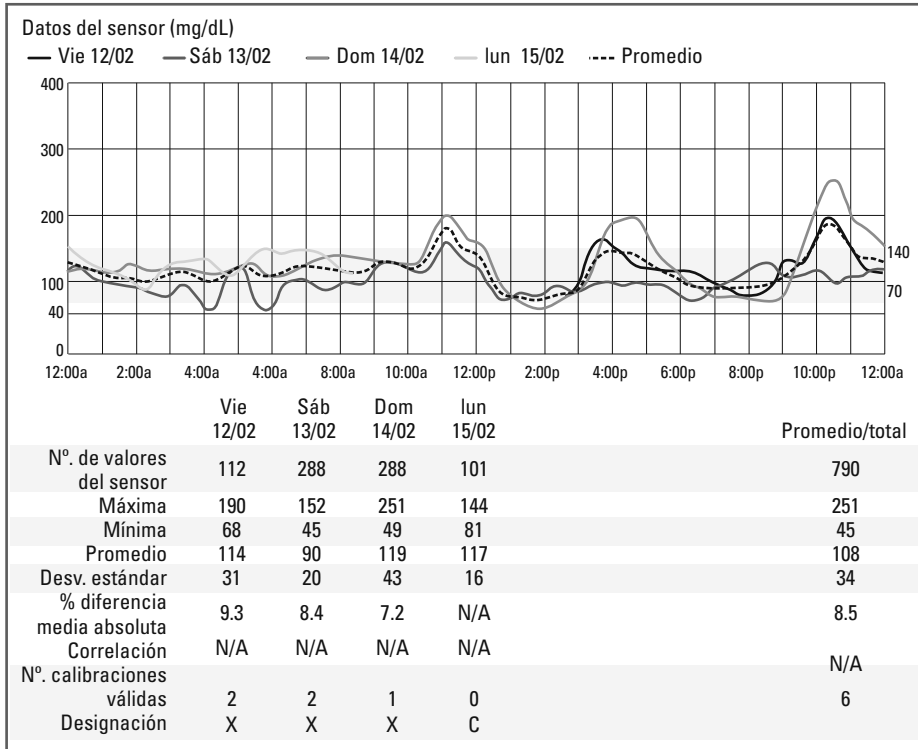


Figura 1. Resultado del sensor de glucosa IPRO2 del viernes 12 al lunes 15 de febrero, con variabilidad glucémica promedio/total en el 31% explicado por valores máximos de glucosa en 190, 152 y 251 mg/dl alternantes con hipoglucemia reactiva hasta 68, 45 y 49 mg/dl, respectivamente, con un valor no alarmante de HbA1c en 5.8% y mucho menos alarmante de glucemia en ayuno de 89 mg/dl. De acuerdo a los criterios diagnósticos propuestos en el capítulo 9, esta paciente tiene diabetes *mellitus* de grado II.

en 89 mg/dl, pero ahora con insulina en ayuno en 8.8 mU/ml y HbA1c en 5.4%. Después de 1 año, se repitió el monitoreo de glucosa, el cual presentó glucosas en ayuno y posprandiales con mejor control (todas inferiores a 200 mg/dl), sin patrones diarios de hipoglucemias reactivas (sólo un reporte de 40 mg/dl) y variabilidad glucémica con reducción significativa del 31 al 20% (Fig. 2).

CASO CLÍNICO 2

Mujer de 38 años de edad, con ganancia de 6 kg peso en los últimos 4 meses, fatiga y somnolencia. Acude a consulta por episodios de ansiedad, temblor y hambre con sensación incoercible de comer azúcar. El índice de masa corporal es de 33 kg/m² y tiene acantosis *nigricans* en nuca y axilas. La glucemia en ayuno de 90 mg/dl y a las 2 h después de 75 g de glucosa es de 128 mg/dl. Se midió insulina en ayuno en 20, HOMA-IR en 4.4 y HbA1c en 4.8%.

A pesar de tener obesidad, acantosis *nigricans* con HOMA-IR elevado (mayor de 2.5), en esta paciente llama la atención que la glucemia en ayuno y a las 2 h posprandial en la curva de 75 g de carga de glucosa la HbA1c en 4.8% son

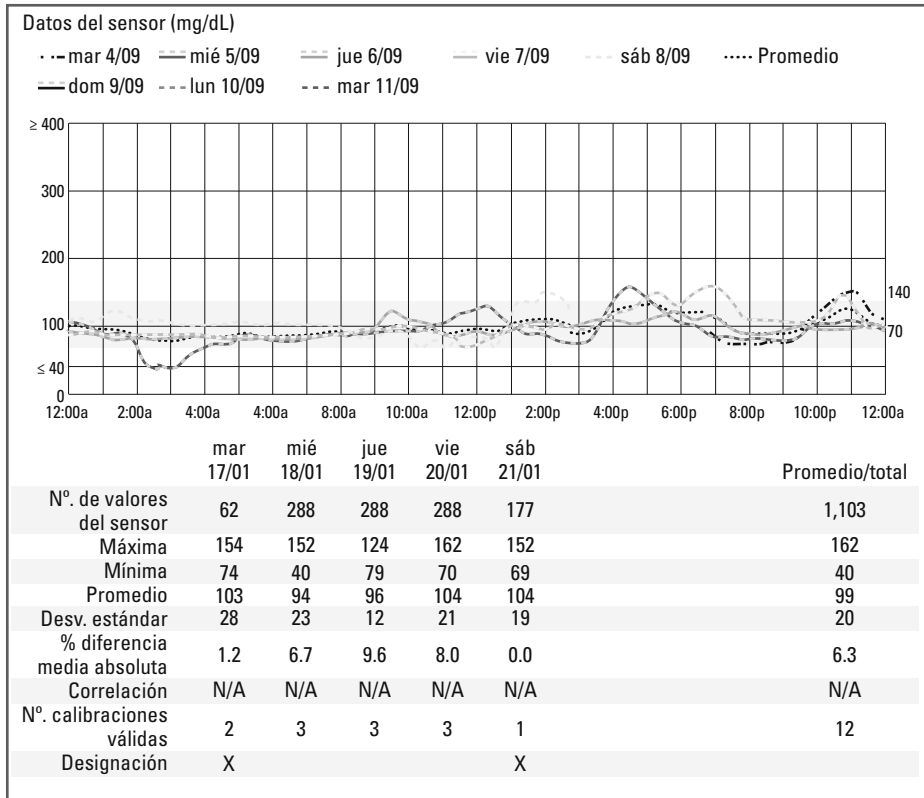


Figura 2. Sensor de glucosa después de 1 año de tratamiento, en el que se muestra mejor control de glucemia en ayuno y posprandial, y menor variabilidad glucémica (20%) del caso clínico 1.

extrañamente normales, lejos de criterios diagnósticos de diabetes tipo 2. Se le coloca el sensor de glucosa y el resultado se muestra en la figura 3.

Esta paciente tuvo una respuesta favorable con el ajuste en la alimentación, metformina y liraglutida para reducir la resistencia a la insulina, evitar hipoglucemias reactivas e hiperglucemias prandiales, con menor variabilidad glucémica y reducción de peso corporal. Prácticamente un año después, con un IMC de 23 kg/m², se repitió el estudio de sensor de glucosa, y en la figura 4 se aprecia que el cambio es evidente, con un perfil glucémico diario más estable y sólo un evento de hipoglucemia reactiva en 67 mg/dl. La variabilidad glucémica se normalizó (12%) y lo más importante es que revirtió el diagnóstico de diabetes de grado II (véase capítulo 9). Utilizando los criterios de diagnóstico actuales de diabetes tipo 2 por la ADA, este caso no hubiera ameritado tratamiento, pues la glucemia en ayuno, posprandial y HbA1c no demostraban alteración relevante. El MCG resultó de gran utilidad para que este caso recibiera tratamiento oportuno y evitar así un caso de diabetes mellitus más avanzado y con mayor daño sistémico.

Al compararse el desempeño diagnóstico para la detección oportuna de diabetes mellitus tipo 2 con los criterios actuales de la ADA en nuestro grupo de pacientes, el MCG resultó el más útil, seguido por la hiperinsulinemia en

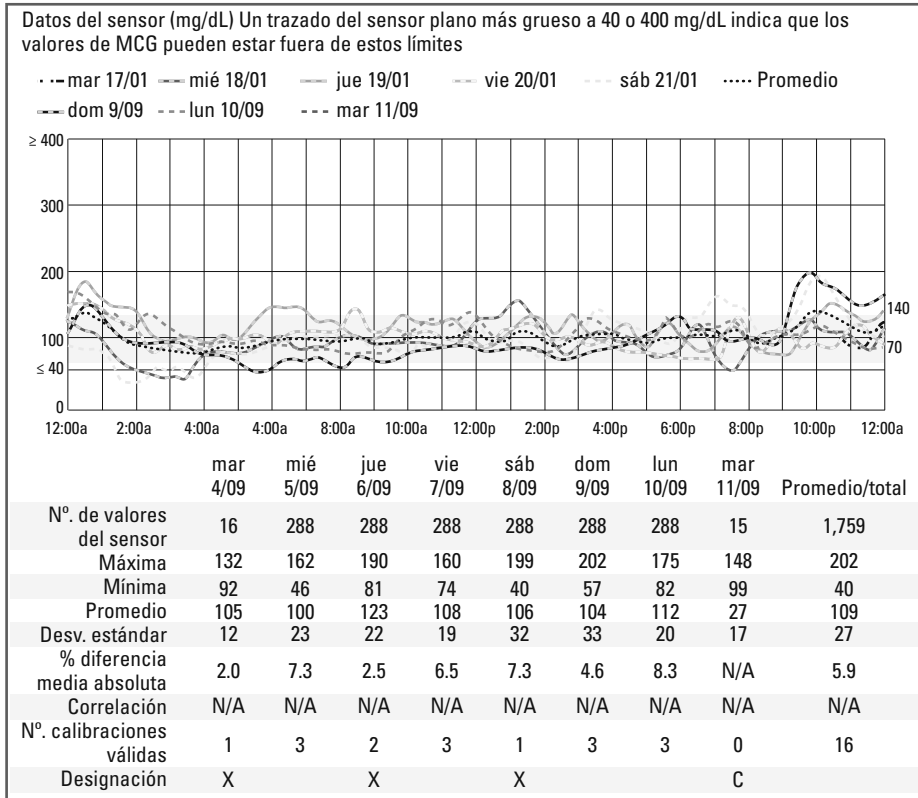


Figura 3. Sensor de glucosa del caso clínico 2, que muestra patrones de glucosa en días repetidos con hiperglucemia mayor de 140 mg/dl en repetidas ocasiones, con valores de 190, 199 y 202 mg/dl el jueves, sábado y domingo, respectivamente, que contrastan con los valores mínimos de glucosa en 46, 40 y 57 mg/dl el miércoles, sábado y domingo, respectivamente, por hipoglucemias reactivas posprandiales. El valor de HbA1c en 4.8% puede explicarse por la tendencia a realizar hipoglucemias reactivas de repetición. La variabilidad glucémica es del 25-30% durante la semana de estudio, por arriba de lo normal (18%). Los resultados diagnostican diabetes de grado II (véase capítulo 9).

ayuno, HbA1c y glucemia en ayuno ($n = 98$). Esto ha sido consistente en múltiples reportes clínicos con objetivos semejantes.

CONCLUSIONES

En pacientes con resistencia a la insulina y síndrome metabólico, la glucemia en ayuno suele ser normal o ligeramente elevada. Pocos casos ($< 20\%$) cumplirán con el diagnóstico de diabetes tipo 2 usando los criterios actuales de las asociaciones médicas. Sin embargo, el MCG permite identificar el diagnóstico temprano de diabetes tipo 2 en muchos de estos casos, con alta variabilidad glucémica por la alternancia de hiperglucemia posprandial con hipoglucemia reactiva al alimento. Estos casos ameritan tratamiento oportuno para prevenir progresión de la enfermedad. El MCG necesita validación urgente como método diagnóstico para diabetes tipo 2 y ser incluido en los criterios diagnósticos lo antes posible.

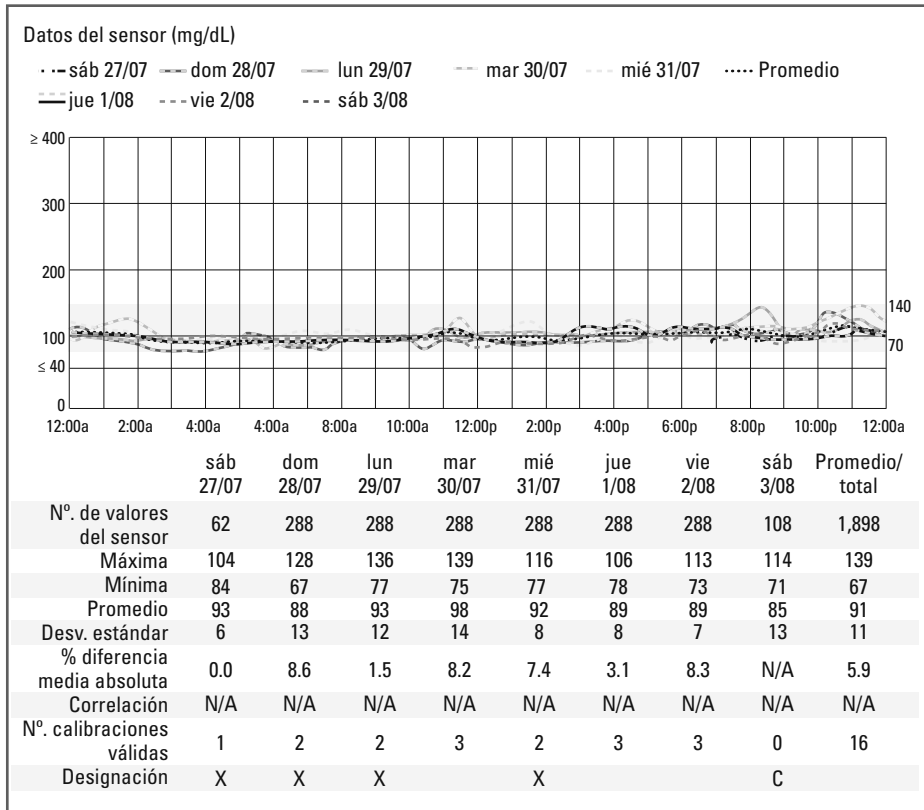


Figura 4. Paciente del caso clínico 2 después de 11 meses de tratamiento y reducción de peso. El perfil glucémico durante la semana de estudio muestra niveles de glucosa más estables, entre 70 y 140 mg/dl, a diferencia del estudio inicial (Fig. 3), ninguno de los valores está por encima de 200 mg/dl y sólo el domingo 28 de julio presentó hipoglucemia reactiva, de hasta 67 mg/dl de glucemia a las 4 a.m. La variabilidad glucémica se corrigió con resultado promedio del 12%.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes. Standards of Medical Care in Diabetes 2019. Diabetes Care. 2019;42 (Suppl 1):S13-28.
2. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Diabetes Management Algorithm. Endocr Pract. 2019;25:69-101.
3. Shiffman D, Tong CH, Rowland CM, et al. Elevated hemoglobin A1c is associated with incident diabetes within 4 years among normoglycemic, working-age individuals in an employee wellness program. Diabetes Care. 2018;41(6):e99-100.
4. Schmidt MI, Bracco PA, Yudkin JS, et al. Intermediate hyperglycemia to predict progression to type 2 diabetes (ELSA-Brazil): an occupational cohort study in Brazil. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7:267-77.
5. Ferrannini E. Definition of intervention points in prediabetes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;8:667-75.
6. Cuevas-Ramos D, Almeda-Valdés P, Meza-Arana CE, et al. Tratamiento con fostato de sitagliptina en pacientes con hipoglucemia reactiva secundaria a disinsulinismo. Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego. Gac Med Mex. 2017;153:S51-9.
7. Ie Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomized, double-blind trial. Lancet. 2017;389:1399-409.