

República Dominicana
Hospital Escuela Dr. Jorge Abraham Hazoury Bahlés
Instituto Nacional de Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN)



Residencia de Diabetología y Nutrición

Trabajo de investigación final para optar por el título de Especialista en Diabetología y Nutrición

Relación entre hemoglobina glicosilada, tiempo en rango y variabilidad glucémica en pacientes diabéticos con monitorización flash de glucosa del Hospital Escuela Dr. Abraham Hazory Bahles en el periodo

Enero-Mayo 2023.

Sustentantes

Dra. Ámbar Cesarina Castro Muñoz 20-1098

Dra. Rosmery Corporan Mercedes 20-1092

Asesores clínicos

Dra. Elizabeth Cuevas M.A.

Dra. María Luisa Hernández M.A.

Asesor metodológico

Dr. Ángel Campusano

Santo Domingo – Distrito Nacional

Junio 2023

”Los conceptos expuestos en la presente investigación son responsabilidad de las sustentantes de la misma”

Relación entre hemoglobina glicosilada, tiempo en rango y variabilidad glucémica en pacientes diabéticos con monitorización flash de glucosa del Hospital Escuela Dr. Abraham Hazory Bahles en el periodo

Enero-Mayo 2023.

Tabla de contenido

Resumen

Abstract

Capítulo I. El Problema

- 1.1 Introducción
- 1.2 Planteamiento del problema
- 1.3 Justificación e importancia
- 1.4 Límites y Alcance
 - 1.4.1 Límites
 - 1.4.2 Alcances
- 1.5 Objetivos
 - 1.5.1 Objetivos Generales
 - 1.5.2 Objetivos Específicos
- 1.6 Hipótesis
 - 1.6.1 Hipótesis Alternativa
 - 1.6.2 Hipótesis Nula
- 1.7 Variables e Indicadores
- 1.8 Operalización de Variables

Capítulo. II Marco Teórico

- 2.1 Antecedentes
- 2.2 Marco conceptual
 - 2.2.1 Definiciones
 - 2.2.2 Objetivos glucémicos (ADA) (14).
 - 2.2.3 Alteraciones Metabólicas de la diabetes mellitus
 - 2.2.4 Complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus
 - 2.2.5. Complicaciones Macrovasculares de la diabetes mellitus
 - 2.2.6. Mecanismos utilizados para medir control glucémico
 - 2.2.7. Monitorización ambulatoria de glucosa
 - 2.2.8. Monitoreo continuo de glucosa
- 2.3 Impacto de la variabilidad glucémica
 - 2.3.1 Variabilidad Glucémica
 - 2.3.2 Variabilidad glucémica y estrés oxidativo
 - 2.3.3. Variabilidad Glicemia y Riesgo Cardiovascular
 - 2.3.4. Variabilidad glucémica y riesgo de hipoglucemias
- 2.4 Contextualización
 - 2.4.1. Reseña del sector
 - 2.4.2. Reseña Institucional

Capítulo III Diseño Metodológico

- 3.1 Tipo de Estudio
- 3.2 Unidad de Análisis
- 3.3. Universo
- 3.4 Muestra
- 3.5 Técnicas de Investigación
- 3.6. Instrumentos de recolección de datos
- 3.7. Procedimientos para el procesamiento y análisis de datos
- 3.8. Criterios de Exclusión e Inclusión
- 3.9. Aspectos éticos implicados en la investigación

Capítulo IV Resultados

- 4.1 Resultados
 - 4.1.1 Gráficos_y Cuadros
 - Grafico y Cuadro 1. Distribución según el sexo
 - Grafico y Cuadro 2. Distribución según la edad
 - Grafico y Cuadro 3. Distribución según la zona
 - Grafico y Cuadro 4. Distribución según la escolaridad
 - Grafico y Cuadro 5. Distribución según el tipo de diabetes
 - Grafico y Cuadro 6. Distribución según el tiempo de diagnostico
 - Grafico y Cuadro 7. Distribución según el tratamiento
 - Cuadro y Cuadro 8. Distribución según el TIR
 - Grafico y Cuadro 9. Distribución según la HbA1c
 - Grafico y Cuadro 10. Distribución según el porcentaje de hipoglucemia
 - Grafico y Cuadro 11. Distribución según la variabilidad glucémica
 - cuadro 12. Resumen de datos sociodemográficos
 - Cuadro 13. Matriz de correlaciones

Capítulo V Discusión

- 5.1 Discusión

Capítulo VI Recomendaciones

- 6.1 Recomendaciones

Bibliografía

Anexos

Anexo.1 Formulario para recolección de datos

Anexo. 2 Monitoreo continuo de glucosa

Anexo.3 Cronograma

Anexo. 4 Consentimiento Informado

Resumen

La Diabetes Mellitus es un conjunto de enfermedades metabólicas caracterizadas por la hiperglucemia que resulta de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la insulina o de ambas. La variabilidad glucémica comprende las oscilaciones en los niveles de glucosa en sangre tanto en frecuencia y duración, e incluyen elevaciones de glucosa en ayuno y posterior a las comidas, así como episodios de hipoglucemia que ocurren a lo largo del día. La variabilidad glucémica ha surgido recientemente, como otra medida de control glucémico y podría constituir un predictor de complicaciones de la diabetes, con beneficios adicionales a la medición de la HbA1c. Diversos estudios han mostrado una asociación positiva entre la variabilidad glucémica y las complicaciones de la diabetes, tanto macrovasculares como microvasculares.

Metodología: se realizó un estudio observacional analítico subclínico con recolección de información de forma retrospectiva sobre la relación entre hemoglobina glucosilada, tiempo en rango y variabilidad glucémica en pacientes diabéticos con monitorización flash de glucosa del Hospital Escuela Dr. Abraham Hazory Bahles en el periodo Enero-Mayo 2023. **Resultados:** tuvimos una muestra de 60 pacientes de los cuales la edad con mayor porcentaje fue entre 21-30 años y > 61 años con un 21.6%, el 62.7% pertenecían a la zona urbana, el tipo de diabetes más frecuente fue la diabetes mellitus tipo 2 en un 67.8%, el tiempo de diagnóstico de diabetes más frecuente fue < 10 años con un 55.9%, el valor de tiempo en rango más alto fue > 70, con un porcentaje de 44.1%, el nivel de hipoglucemia más frecuente fue el nivel 2 con un 59.3%, y la variabilidad glucémica más alta fue >36%, con un 51.7%.

Palabras clave: diabetes mellitus, tiempo en rango, variabilidad glucémica, hipoglucemia, hemoglobina glucosilada.

Abstract

Diabetes Mellitus is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia resulting from defects in insulin secretion, insulin action, or both. Glycemic variability comprises the oscillations in blood glucose levels both in frequency and duration, and includes fasting and post-eating glucose elevations, as well as episodes of hypoglycemia that occur throughout the day. Glycemic variability has recently emerged as another measure of glycemic control and could be a complementary predictor of diabetes complications, with additional benefits to HbA1c measurement. Several studies have shown a positive association between glycemic variability and diabetes complications, both macrovascular and microvascular. **Methodology:** a subclinical analytical observational study was carried out with retrospective data collection on the relationship between glycated hemoglobin, time in range and glycemic variability in diabetic patients with flash glucose monitoring at the Dr. Abraham Hazoury Bahles in the period of January-May 2023. **Results:** we had a population of 60 patients, of which the highest percentage of age was between 21-30 with 21.6 %, 62.7% belonged to the urban area, the most frequent type of diabetes was type 2 diabetes mellitus in 67.8%, the most frequent diagnosis time was less than 10 years with 55.9%, the highest in time in range value was higher than 70, with a percentage of 44.1%, the most frequent hypoglycemia level was level 2 with 59.3%, and the highest glycemic variability was more than 36%, with 51.7%.

Key words: diabetes mellitus, time in range, glycemic variability, hypoglycemia, glycated hemoglobin.

Capitulo I. El Problema

1.1 Introducción

La diabetes mellitus está compuesta por un grupo de alteraciones metabólicas que se caracteriza por la hiperglucemia crónica, debido a un defecto en la secreción de la insulina, a un defecto en la acción de la misma, o ambas(1).

La prevalencia de diabetes mellitus según **International Diabetes Federation (IDF)** estima que uno de cada 10 adultos (20-79 años) tiene diabetes (537 millones de personas) y el 9% del gasto en salud mundial se destina a la diabetes. Para el 2030 se considera que uno de cada 9 adultos tendrá diabetes (643 millones) y el gasto en salud relacionado con la diabetes alcanzará 1 billón de dólares(2).

Las alteraciones de la regulación de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus (DM) incluyen dos componentes fundamentales: la hiperglucemia crónica sostenida, y las fluctuaciones agudas de los niveles de la glucosa, concepto conocido como variabilidad glucémica(3).

Estudios previos sugieren que puede existir una relación entre la variabilidad glucémica con la incidencia de complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes, así como una posible asociación con la mortalidad, siendo el estrés oxidativo el mecanismo fisiopatológico más probable. Se ha demostrado que la variabilidad glucémica es un predictor independiente del riesgo de hipoglucemia. Por lo que la medición de la variabilidad glucémica es importante como una herramienta para desarrollar, evaluar y utilizar nuevos tratamientos que busquen un control metabólico óptimo, que minimice el riesgo de hipoglucemia(3).

La medición de la variabilidad glucémica venía siendo realizada a través del automonitoreo de glucosa capilar, método que resulta muy limitado puesto que solo se pueden realizar pocas mediciones al día, generalmente en el período preprandial, y sin evaluación alguna de los niveles de glucosa nocturnos(3).

Los avances realizados en los últimos años en la tecnología de medición de glucosa intersticial, mediante un sensor colocado en el tejido celular subcutáneo, han puesto a disposición de los clínicos la monitorización continua de glucosa en tiempo real, con un dispositivo que permite evaluar el comportamiento de la glucosa en forma seriada y continua, con mediciones cada cinco minutos, con lo que se obtienen más de 288 mediciones al día. La MCG abre las puertas al estudio de la variabilidad glucémica de una forma más dinámica, dado que permite ver el comportamiento de la glucosa como un continuo y no como la suma de mediciones aisladas y desintegradas como se hacía previamente(3).

1.2 Planteamiento del problema

La diabetes mellitus comprende un grupo de enfermedades metabólicas de distinta etiología que se caracterizan por hiperglucemia originada por defectos en la secreción y/o acción de la insulina, lo cual conlleva a alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas y lípidos(4).

La variabilidad glucémica conduce a un aumento del estrés oxidativo a nivel celular, lo que provoca disfunción endotelial y posterior desarrollo de las complicaciones micro y macrovasculares, lo que aumenta la morbimortalidad y disminuye la calidad de vida de los pacientes(5).

A través del tiempo han existido múltiples métodos, uno de ellos la hemoglobina glucosilada para medir el control metabólico, la cual por si sola brinda información incompleta sobre la variabilidad glucémica a corto plazo, ya que depende de múltiples factores relacionados con el individuo. En los últimos años estos métodos han sido reemplazados progresivamente por el monitoreo continuo de glucosa, proporcionando un registro continuo, el cual cubre tanto el día, como la noche, considerándose así parte del estándar de oro para la evaluación de la variabilidad glucémica, y su corrección efectiva.

A partir de estas afirmaciones realizamos la siguiente interrogante:

¿Cuál es la relación entre hemoglobina glucosilada, tiempo en rango y variabilidad glucémica en pacientes diabéticos con monitorización flash de glucosa del Hospital Escuela Dr. Abraham Hazory Bahles en el periodo Enero – Mayo 2023?

1.3 Justificación e importancia

La variabilidad glucémica comprende las oscilaciones en los niveles de glucosa en sangre tanto en frecuencia y duración, e incluyen elevaciones de glucosa en ayuno y posterior a las comidas, así como episodios de hipoglucemia que ocurren a lo largo del día(6).

En algunos estudios se ha logrado relacionar con mayor aumento de complicaciones de la diabetes. Si bien la hemoglobina glicosilada se utiliza como parámetro de control de la diabetes, esta solo refleja un promedio de la glucosa en los últimos 3 meses; pero no logra reflejar la variabilidad glucémica ni los episodios de hipoglucemia, particularmente en pacientes con aparente control por hemoglobina glucosilada(7).

Los principales factores de riesgo para la variabilidad glucémica son: la edad, la disminución progresiva de la función del páncreas, la duración de la diabetes, el deterioro en la función hepática y renal, y la neuropatía diabética. Sin embargo, cualquier paciente puede tener variaciones importantes de su glucosa. Otros factores son los siguientes:(6)

- Uso de varios fármacos
- Incumplimiento con el tratamiento
- Ingesta de alimentos con mayor índice glucémico
- Tiempo irregular de las comidas
- Inactividad física

Hoy en día es un reto para los profesionales de salud, disminuir el porcentaje de variabilidad glucémica, por lo que en esta investigación pretendemos relacionar la hemoglobina glucosilada y el tiempo en rango además de su efecto en las excursiones glucémica, identificando las mejores estrategias farmacológicas que nos permite disminuir las complicaciones de la diabetes aumentando la calidad de vida de nuestros pacientes.

1.4 Límites y Alcance

1.4.1 Límites

Dentro de las limitaciones de esta investigación están:

- Disponibilidad de antecedentes relacionados a esta investigación, sin embargo, esta no afecta la culminación de la investigación.
- La disponibilidad de recursos económicos para los pacientes que se le indica monitoreo continuo de glucosa.

1.4.2 Alcances

El alcance de esta investigación se centra en la relación entre hemoglobina glucosilada, tiempo en rango y variabilidad glucémica en pacientes diabéticos con monitorización flash de glucosa del Hospital Escuela Dr. Abraham Hazory Bahles en el periodo Enero-Mayo 2023.

1.5 Objetivos

1.5.1 Objetivos Generales

Determinar la relación entre hemoglobina glucosilada, tiempo en rango y variabilidad glucémica en una cohorte de pacientes diabéticos con monitorización flash de glucosa del Hospital Escuela Dr. Abraham Hazory Bahles en el periodo Enero - Mayo 2023.

1.5.2 Objetivos Específicos

- 1- Caracterizar a la población estudiada de acuerdo a la edad, sexo, zona, y escolaridad.
- 2- Determinar el tiempo de diagnóstico de diabetes.
- 3- Establecer la relación entre la variabilidad glucémica, el tiempo en rango y hemoglobina glicosilada.
- 4- Establecer el tiempo en rango de cada paciente.
- 5- Conocer el porcentaje de hipoglucemia.

1.6 Hipótesis

1.6.1 Hipótesis Alternativa

Hay una relación entre la hemoglobina glicosilada, el tiempo en rango y la variabilidad glucémica.

1.6.2 Hipótesis Nula

No existe una relación entre la hemoglobina glicosilada, el tiempo en rango y la variabilidad glucémica.

1.7 Variables e Indicadores

- ❖ Edad
- ❖ Sexo
- ❖ Zona
- ❖ Escolaridad
- ❖ Tipo de diabetes
- ❖ Tiempo de diagnostico
- ❖ Tratamiento
- ❖ Hba1c
- ❖ Tiempo en rango
- ❖ Porcentaje de hipoglucemia
- ❖ Variabilidad glucémica

1.8 Operalización de Variables

| Variables | Definición operacional | Indicadores | Escala de medición |
|--|---|---|---------------------------|
| Edad | Tiempo transcurrido entre el nacimiento y la fecha | 0 – 10 años 11 – 20 año 21 – 30 años 31 - 40 años 41 – 50 años 51 – 60 años > 61 años | Numeral |
| Sexo | Estado fenotípico condicionado genéticamente que determina el género al que pertenece el individuo. | Masculino Femenino | Nominal |
| Zona | Porción de territorio determinada por caracteres étnicos | Urbana Rural | Nominal |
| Escolaridad | Localización geográfica del lugar de residencia de los pacientes estudiados. | Primaria completa Primaria incompleta Secundaria completa Secundaria incompleta universitario | Ordinal |
| Tiempo de diagnóstico de diabetes | Tiempo transcurrido desde el día del diagnóstico al momento del estudio. | <10 años 10 a 20 años >20 años | Numeral |
| Tratamiento | Conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad. | Insulinas Humana Análogos de insulina ADO Mixto /combinado | Nominal |
| Tiempo en rango | Indica el porcentaje de tiempo que el paciente permanece con glucemia dentro del objetivo. | TIR < 70% TIR > 70% | Ordinal |
| Variabilidad glucémica | Comprende las oscilaciones en los niveles de glucosa en sangre tanto en frecuencia y duración. | < 36% >36% | Numeral |
| Tipos de diabetes | Formas de presentación de la diabetes | Dm1 Dm2 Diabetes gestacional Diabetes pregestacional | Nominal |
| Porcentaje de hipoglucemia | Es el porcentaje de niveles bajos de glucosa en la sangre < 70 mg/dl | Hipoglucemia nivel 1 Hipoglucemia nivel 2 | Ordinal |
| Hemoglobina glicosilada | Fracción de la hemoglobina circulante que sufre glicación. Se utiliza como un parámetro | < 7 % 7 a 14% | Ordinal |

| | | | |
|--|--|-------|--|
| | analítico que estima el control metabólico de la diabetes mellitus en las doce semanas anteriores a la extracción de sangre. | > 15% | |
|--|--|-------|--|

Capitulo. II Marco Teórico

2.1 Antecedentes

1- Relación entre hemoglobina glucosilada, tiempo en rango y variabilidad glucémica en una cohorte de pacientes pediátricos y adultos con diabetes tipo 1 con monitorización flash de glucosa. Gonzalo Díaz-Soto, M. Pilar Bahillo-Curienes, Rebeca Jimenez, María de la O. Nieto, Emilia Gómez, Beatriz Torres, Juan José López Gómez, Daniel de Luis 2020. Estudio transversal en 195 pacientes con diabetes tipo 1 (42,6% mujeres, 70 pediátricos, 26,2% infusor subcutáneo de insulina, 28,7% coeficiente de variación ($\leq 36\%$) en tratamiento intensivo y monitorización flash de glucosa. Se evaluaron datos clínicos, analíticos y glucométricos. Se estudiaron 195 pacientes con DM1, de los cuales 70 eran pacientes pediátricos y adolescentes (menores de 20 años) y 125 adultos (≥ 20 años). El 42,6% eran mujeres. El 26,2% realizaban tratamiento con ISCI y el 28,7% presentaban un CV $\leq 36\%$. Dentro del grupo pediátrico, la edad media fue $12,0 \pm 3,4$ años, la evolución media de la diabetes $5,0 \pm 3,5$ años y la HbA_{1c} media $6,8 \pm 0,6\%$, realizando el 28,6% tratamiento con ISCI. La media de escaneos diarios de MFG fue de $12,4 \pm 6,8$, con glucemia media de 150 ± 27 . Concluyo que La variabilidad glucémica definida por el coeficiente de variación modifica la relación entre el tiempo en rango y la hemoglobina glucosilada y debe tenerse en cuenta a la hora de individualizar objetivos de TIR, independientemente de la edad o el tipo de tratamiento utilizado(8).

2- Correlación entre parámetros glucométricos de la monitorización continua flash y la hemoglobina glucosilada. Experiencia en vida real en Asturias. Pedro Pujante Alarcón, Carlos Alonso Felgueroso, Jessica Ares Blanco a, Paula Morales Sánchez b, Carmen Lambert Goitia b, Raúl Rodríguez Escobedo a, Sandra Rodríguez Rodero b, Elías Delgado Álvarez a, Edelmiro Luis Menéndez Torre 2021. Estudio descriptivo y retrospectivo que incluyó a 252 pacientes, el 40,5% varones, con una media de edad de $44,91 \pm 14,57$ años y tiempo de evolución de la enfermedad $22,21 \pm 13,12$ años. El 88,1% se encontraban en régimen de insulina bolo-basal, y el 11,9% eran usuarios de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI). Se obtuvieron datos glucométricos, analíticos y antropométricos para su relación. Se observó una buena correlación entre los parámetros glucométricos derivados de la monitoreo continuo de glucosa y la hemoglobina glucosilada, no existe evidencia suficiente para poder sustituir un parámetro por otro(9).

3- Determinantes de la reducción de HbA1c con el monitoreo continuo de glucosa. A. Lameijer, MJ Fokkertb, MA Edén, rj slingerland, HJG Bilo, PR van Dijk, 2020. Estudio prospectivo a nivel nacional de 12 meses se usaron y analizaron con regresión multivariable. Se incluyeron 860 personas (55% hombres con una edad media de 46,7 ($\pm 16,4$) años). La HbA1c basal fue de 65,1 ($\pm 14,5$) mmol/mol ($8,1 \pm 1,3\%$), el 75% de los pacientes tenían DM tipo 1 y el 37% complicaciones microvasculares. Los datos sobre HbA1c estaban presentes para 482 (56,0 %) a los 6 meses y 423 (49,2 %) personas a los 12 meses. Se presentó una reducción significativa en HbA1c (≥ 5 mmol/mol (0,5%)) en 187 (22%) personas. Para estas personas, la reducción mediana de HbA1c fue $-9,0$ [$-13,0, -4,0$] mmol/mol ($-0,82$ [$-1,19, -0,37$] %) a los 6 meses y $-9,0$ [$-15,0, -7,0$] mmol/mol ($-0,82$ [$-1,37, -0,64$] %) a los 12 meses. En el análisis de regresión multivariable con la edad, el sexo y las puntuaciones de los componentes físico y mental del SF-12 como covariables, solo la HbA1c inicial fue significativa: $-0,319$ (SE 0,025; $p < 0,001$; $R^2 = 0,240$ para el modelo). En un análisis exploratorio entre subgrupos con diferentes indicaciones para el uso de FSL-FGM (desconocimiento de la hipoglucemia o HbA1c persistentemente alta) y personas con una disminución significativa de HbA1c durante el período de estudio, la HbA1c inicial siguió siendo el único predictor significativo. Entre las variables que analizamos en el presente estudio, solo una HbA1c alta al inicio del estudio predice una reducción significativa de la HbA1c durante el uso de FSL-CGM(10).

4- Impacto de la monitorización flash de glucosa en la calidad de vida y los parámetros de control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 1. Rebeca Jiménez-Sahagún, Emilia Gómez Hoyos, Gonzalo Díaz Soto, María de la O Nieto, Marta Sánchez Ibáñez, Sofía del Amo Simón, Beatriz Torres Torres, Juan José López Gómez, Esther Delgado García, Ana Ortolá Buigues, Daniel de Luis Román. Estudio observacional prospectivo en pacientes con DM1 que iniciaron la MGF entre junio de 2019 y abril de 2020. Analizaron sus puntuaciones en el cuestionario Diabetes Quality of Life (DQOL), Diabetes Distress Scale (DDS), Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) y control glucémico parámetros al inicio y 3 meses después del inicio de la MGF. Se reclutaron 114 pacientes, 56% varones, edad media 37,2 (desviación estándar, DE 12,4), con 18,7 (DE 11,5) años de DM1, de los cuales el 24,6% utilizaba infusión subcutánea continua de insulina. Se concluyó que el inicio de la MGF, combinado con un programa educativo estructurado, se asoció con una mejora en la calidad de vida y la satisfacción de los pacientes con DM1. Se observó una mejora en la HbA1c y una reducción en el número de eventos de hipoglucemia, pero no en el resto de parámetros de control glucémico(11).

5-Efecto de la variabilidad glucémica intrahospitalaria en la mortalidad de los pacientes con diabetes.

M. Jordán-Domingo, J.A. Gimeno-Orna, M.C. Lahoza-Pérez, A.I. Ilundain-González, A. Agudo-Tabuenca, D. Sáenz-Abad 2019. Estudio de cohortes retrospectivo longitudinal analítico. Se incluyeron pacientes dados de alta del Servicio de Medicina Interna con algún diagnóstico relacionado con la diabetes. El pronóstico evaluado fue la mortalidad. Se recogieron durante el ingreso variables clínicas, analíticas y relacionadas con el control glucémico hospitalario (GM, VG e hipoglucemias). La variabilidad glucémica se midió con el coeficiente de variación. Se incluyeron 276 pacientes con edad media 77,6 (DE 10,2) años. La duración mediana del seguimiento extra hospitalario fue de 2,7 años. La presencia simultánea de GM y VG elevadas constituye una potente herramienta de estratificación del riesgo de mortalidad tras el alta hospitalaria(12).

2.2 Marco conceptual

2.2.1 Definiciones

Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus es un conjunto de enfermedades metabólicas caracterizadas por la hiperglucemia que resulta de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la insulina o de ambas(13).

Diabetes mellitus tipo 1: debida a la destrucción autoinmune de las células β , que generalmente conduce una deficiencia absoluta de insulina(14).

Diabetes mellitus tipo 2: debida a una pérdida progresiva de la secreción de insulina de las células β frecuentemente en el contexto de la resistencia a la insulina(14).

Diabetes gestacional: se define como cualquier intolerancia a los carbohidratos diagnosticada a partir de las 20 semanas de embarazo(14).

Variabilidad glucemia

La variabilidad glucémica comprende las oscilaciones en los niveles de glucosa en sangre tanto en frecuencia y duración, e incluyen elevaciones de glucosa en ayuno y posterior a las comidas, así como episodios de hipoglucemia que ocurren a lo largo del día y en diferentes días(6).

Hemoglobina glicosilada

Comprende un grupo de sustancias que se forman a partir de reacciones bioquímicas entre la hemoglobina A y algunos azúcares reductores presentes en la circulación sanguínea, siendo la glucosa el más abundante de ellos, la cual se basa en una glicación no enzimática, nos da datos del comportamiento de la glucosa en los últimos meses(15).

Tiempo en Rango

Es el porcentaje de tiempo, durante un periodo de 24 horas en el que la glucosa se encuentra en cifras ideales, es decir, entre 70 y 180 mg/dl(16).

2.2.2 Objetivos glucémicos (ADA) (14).

| | |
|---|------------------------------|
| HbA1c | <7% |
| Glucosa plasmática capilar preprandial | 80-130 mg/dl |
| Glucosa plasmática capilar posprandial | <180 mg/dl |
| Tiempo en rango | >70% |
| Porcentaje de hipoglucemia | Nivel 1 < 4% Nivel 2 < 1% |

Los objetivos del control metabólico deben de individualizarse en función del paciente dependiendo de sus comorbilidades y la etapa en la vida en que se encuentra, en embarazadas los objetivos de control glucémico son: glucemia en ayunas entre 70-90 mg/dl, glucemia 1 hr posprandial 80- 140 mg/dl y 2 hr posprandial 80-120 mg/dl, por su parte la utilización de la HbA1c como herramienta de control se considera de poco valor ya que se modifica la vida del eritrocito por un aumento de la hematopoyesis en respuesta de los niveles de eritropoyetina elevados, en este caso se propone a la fructosamina como punto de corte para el primer trimestre valor < 259 mosm/l; para el segundo trimestre < 231 mosm/l y para el tercer trimestre 221 mosm/l(17).

En el caso del adulto mayor si es sano, con pocas enfermedades crónicas, con función cognitiva y estado funcional intacto se recomienda una glucosa en ayunas 80-130 mg/dl y glucosa al acostarse 130-180 mg/dl con una HbA1c 7-7.5%, mientras si son ancianos frágiles con deterioro cognitivo y dependencia funcional se recomienda glucemias en ayunas entre 100 y 180 mg/dl y glucemia al acostarse entre 110- 200 mg/dl y HbA1c 8-8.5%(18).

2.2.3 Alteraciones Metabólicas de la diabetes mellitus

El daño oxidativo se presenta cuando hay un crecimiento de la concentración de moléculas oxidantes, sean endógenas o exógenas, o cuando se tiene una condición de reducción de las defensas antioxidantes. Las enfermedades metabólicas, como la diabetes mellitus, tienen grandes posibilidades de tener una participación de elementos oxidativos en su génesis, evolución o complicaciones ya que pueden generar estados oxidantes o afectar la generación o la eficiencia de recuperación de los mecanismos antioxidantes(19).

La formación de las especies reactivas de oxígeno (ERO) es inherente al metabolismo aeróbico por medio del cual se obtiene energía de las diferentes moléculas en las células y en este sentido la glucosa no es la excepción; aún más, la glucosa es la principal molécula que se oxida para dar energía y la más abundante en la célula y en el organismo para fines metabólicos(19).

En el metabolismo las ERO son producto de una reducción parcial del oxígeno, los electrones que adquiere son donados anómalamente por reacciones oxido-reductoras que lo reducen parcialmente por error, la reducción del oxígeno en el metabolismo es un paso necesario, indispensable, pero esos electrones adecuadamente otorgados, deberían de reducir el oxígeno hasta agua con la combinación de dos protones en la reacción(19).

El incremento de la concentración de glucosa en la célula por si sola impone una presión importante para producir mayor cantidad de las ERO, uno de esos mecanismos involucra a la mitocondria. El incremento de la glucosa en el citoplasma produce mayor cantidad de equivalentes reductores que ingresan a la mitocondria con las lanzaderas de electrones correspondientes. A su vez, la gran cantidad de piruvato obtenido de la glucólisis puede entrar a la mitocondria por el transportador correspondiente. Una vez dentro de la mitocondria el piruvato se descarboxila dando lugar a más equivalentes reductores y permitiendo obtener la acetil-CoA en grandes cantidades que alimentará al ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ciclo de Krebs), mismo que generará la mayor cantidad de equivalentes reductores (NADH + H⁺ y FADH₂), los cuales alimentarán a la cadena transportadora de electrones en un proceso descrito anteriormente, lo que dará lugar a un incremento de la reducción del oxígeno para formar agua, pero también a la reducción parcial de oxígeno para dar lugar a la formación de O₂ y el consecuente daño oxidativo(19).

Es importante mencionar que debido al incremento de la entrada de glucosa, la célula tiene ahora una presión metabólica inducida por alta concentración de sustrato para alimentar en exceso a la cadena respiratoria pero sin un incremento correspondiente y proporcional en la necesidad de ATP en la célula, lo que hace que el potencial protomotriz se acumule en exceso y la cadena respiratoria pueda generar más O_2 que en condiciones de óptimo acople entre la formación de ATP y la función de la cadena respiratoria, en este caso el incremento de la formación de ATP o la función desacoplante pueden reducirla, pero no hay condiciones adecuadas, ya que la célula no tiene necesidades energéticas incrementadas, algunos autores ven aquí la base del incremento del metabolismo anabólico, por ejemplo el ejercicio, que permite desahogar la cantidad de protones acumulados en el espacio intermembranal de la mitocondria y parece justificar el empleo de compuestos desacoplantes o estimulantes del desacoplamiento aunado evidentemente al control de la glucosa en sangre(19).

El aumento de la concentración de glucosa en la célula genera también el incremento de una vía que produce sorbitol a partir de la reducción de la glucosa (vía de polioles), la acumulación de sorbitol produce incrementos de la osmolaridad intracelular con los consecuentes daños celulares, pero este efecto no es ni con mucho el único mecanismo de daño que genera esta vía, por principio de cuentas esta reducción de glucosa a sorbitol se logra con la oxidación de $NADPH + H^+$, reacción que realiza la aldosa-reductasa, lo que gasta capacidad reductora antioxidante y genera en la reacción la reducción parcial de oxígeno generando H_2O_2 (19).

Pero aún más, la acumulación de sorbitol puede alcanzar altas concentraciones y una vez alcanzado cierto límite se activa una vía que puede convertir el sorbitol en fructosa, a partir de una reacción oxidativa catalizada por la sorbitol deshidrogenasa que forma altas concentraciones de $NADH + H^+$ lo que activa a la enzima $NADH$ oxidasa, que hace perder los electrones del $NADH + H^+$ y produce O_2 ., generando un círculo vicioso que hace que se gaste poder reductor tanto del $NADPH + H^+$ como del $NADH + H^+$ y produciendo H_2O_2 y O_2 ., condicionando un mayor estado oxidativo, menor poder reductor y menor protección antioxidante. Disminuyendo la posibilidad de regenerar la forma reducida del glutatión, vitaminas C y E, generalizando una condición caracterizada por una menor capacidad antioxidante de la célula(19).

Como se ha mencionado, la sobreproducción del O_2 producida por la auto-oxidación de la glucosa, la vía del sorbitol, la glicación, los AGE, el gasto excesivo de cofactores reducidos ($NADH + H^+$) y $NADPH + H^+$) y el incremento de la actividad de la cadena transportadora de electrones inducida por altas concentraciones de

glucosa, genera daño oxidativo a proteínas, lípidos, ácidos nucleicos y reducción de las defensas antioxidantes, la capacidad redox de la célula y la capacidad amortiguadora antioxidante, todo lo cual puede contribuir en diferentes formas al desarrollo de las diferentes manifestaciones de la enfermedad del paciente con diabetes mellitus(19).

2.2.4 Complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus

El diagnóstico y la definición de la diabetes mellitus tipo 2 descansa principalmente en la hiperglucemia; sin embargo, el impacto principal de esta enfermedad asienta en la vasculatura, con la hiperglucemia favoreciendo las complicaciones micro y macrovasculares. A pesar que los eventos clínicos derivados de estas últimas son los que atraen más la atención, la morbilidad asociada con el daño microvascular, incluyendo la neuropatía, retinopatía, nefropatía y la isquemia de extremidades inferiores ha mostrado un incremento importante en los últimos años. Los mecanismos que llevan al daño vascular son múltiples e implican diversas alteraciones metabólicas y estructurales como la producción de productos finales de la glicosilación avanzada, activación anormal de cascada de señales (tales como la protein quinasa C), mayor estrés oxidativo y la consiguiente disfunción endotelial(20).

Neuropatía Diabética

Se denominan neuropatías diabéticas a los trastornos generados por la alteración de las fibras nerviosas por niveles inadecuados de glucosa en la sangre(20).

Entre las neuropatías diabéticas (ND), la polineuropatía diabética distal es la más frecuente, y se identifica como uno de los factores agravantes de mayor prevalencia; además, es la base etiopatogénica de otra complicación grave y devastadora como lo es el pie diabético. Por tanto, es de vital importancia, realizar un oportuno y precoz diagnóstico, ya que su presentación clínica inicial es insidiosa o silenciosa, sobre todo en las etapas iniciales, representando un desafío, para el médico tratante, teniendo en cuenta que:(20)

- El 25% de los pacientes diabéticos son portadores de ND.
- El 50% de los pacientes con ND poseen micro o macro albuminuria.
- El 74% de los pacientes con ND refieren dolor.

- El 26% cursa sin dolor, esto ocurre generalmente en mujeres.
- El 24% presenta disminución de la sensación superficial (test del monofilamento de Semmes-Weinstein).

La ND está asociada al tiempo de evolución de la diabetes mellitus, HbA1c, género masculino, hipertensión arterial, niveles elevados de LDL-C, y triglicéridos, hábito tabáquico, y presencia de otra complicación como nefropatía diabética, retinopatía diabética, y/o neuropatía autonómica. La presencia de anormalidad a la sensación vibratoria está asociada con mayor gangrena, ulceración, amputación y mortalidad(20).

Pie diabético

El pie diabético es la infección, ulceración y destrucción de los tejidos profundos, asociados con anormalidades neurológicas (pérdida de la sensibilidad al dolor) y vasculopatía periférica en las extremidades inferiores(20).

Es considerada la primera causa de hospitalizaciones por diabetes mellitus y las úlceras en los pies de estos pacientes son frecuentes, complejas en su tratamiento y de larga evolución en el proceso de cicatrización, por lo cual, su tratamiento ambulatorio e intrahospitalario genera altos costos. El manejo multidisciplinario es fundamental para evitar y prevenir las amputaciones y garantizar la preservación de las extremidades inferiores(20).

Retinopatía diabética

Varios estudios han demostrado una asociación significativa entre el TIR y la retinopatía diabética. Un estudio encontró que un TIR más bajo se asocia con un mayor riesgo de retinopatía diabética en pacientes con diabetes tipo 1. Además, un metaanálisis de 15 estudios encontró que un TIR más alto se asocia con una reducción del 26% en el riesgo de retinopatía diabética en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.

La retinopatía diabética es una de las principales causas de ceguera irreversible en el mundo en la población entre los 20 y 64 años de edad, su prevalencia se incrementa con la edad y con el tiempo de evolución de la enfermedad; es rara en niños por debajo de los 10 años, y el riesgo aumenta después de la pubertad(20).

Después de 20 años de diabetes tipo I, el 99% de los pacientes, y el 60% en la diabetes tipo 2, tienen algún grado de retinopatía. Entre los pacientes diabéticos con más de 30 años de la enfermedad, el 1,6% presenta ceguera legal, y el 86 % de los ciegos en grupos jóvenes se atribuye a la retinopatía diabética(20).

Enfermedad Renal Diabética

La evidencia sobre la asociación del TIR con la nefropatía diabética es menos clara, pero algunos estudios sugieren una asociación positiva entre el TIR y la función renal. Un estudio encontró que un TIR más alto se asoció con una menor tasa de progresión de la enfermedad renal en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía diabética.

La Enfermedad Renal Diabética (ERD) es definida por la presencia persistente de una excreción urinaria elevada de albúmina (albuminuria), baja tasa de filtración glomerular estimada u otras manifestaciones de daño renal, que se presentan en el paciente con diagnóstico de diabetes mellitus. La enfermedad renal diabética ocurre en 20-40% de todos los pacientes diabéticos. A su vez, esta enfermedad renal puede progresar hasta estadios finales, requiriendo así, manejo con terapia dialítica o trasplante renal(21).

Del mismo modo, en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se ha demostrado una relación entre el control glucémico intensivo dirigido a una hemoglobina glicosilada de 7% y la disminución en el desarrollo de complicaciones microvasculares, entre las cuales se incluye la enfermedad renal diabética(21).

El impacto de la variabilidad glucémica en la aparición y la progresión de la enfermedad renal diabética se relaciona directamente con el tiempo de exposición a la carga de glucosa; la variabilidad glucémica a corto plazo, genera oscilaciones en los valores de glucosa a lo largo del día y conlleva a una exposición permanente,

a la producción de especies reactivas de oxígeno que terminan por desencadenar un daño celular marcado con la aparición de enfermedad renal diabética(21).

2.2.5. Complicaciones Macrovasculares de la diabetes mellitus

Las complicaciones macrovasculares de la diabetes incluyen enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica. Un metaanálisis de 10 estudios encontró que un TIR más alto se asocia con una reducción del 21% en el riesgo de enfermedad coronaria en pacientes con diabetes tipo 2. Además, otro metaanálisis de 24 estudios encontró que un TIR más alto se asocia con una reducción del 22% en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2(22).

Las complicaciones macrovasculares constituyen la causa principal de morbilidad y mortalidad en los pacientes con diabetes mellitus en todo el mundo: Al menos 65% de los diabéticos muere con alguna forma de enfermedad cardíaca o cerebrovascular, y la frecuencia de muerte cardiovascular en adultos diabéticos es 2 a 4 veces mayor que en sus contrapartes no diabéticos(23).

La disfunción endotelial, favorece también la expresión de moléculas que incrementan la infiltración leucocitaria a la íntima arterial. De la misma manera, en la diabetes mellitus hay una mayor producción de radicales libres de oxígeno e incremento de la liberación de citoquinas que reducen la síntesis de colágeno por las células de músculo liso vascular y aumentan la producción de metaloproteinasas de matriz que favorecen la degradación del ya existente; estas dos acciones combinadas comprometen la estabilidad de la cápsula fibrosa de la placa aterosclerótica y favorecen su ruptura(23).

Enfermedad arterial coronaria

La diabetes mellitus es un factor principal de riesgo para el desarrollo de enfermedad arterial coronaria; adicionalmente, la presencia de otros factores de riesgo como la hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad frecuentemente coexiste con la diabetes mellitus, lo que condiciona un riesgo 2 a 4 veces mayor de desarrollar

EAC. Además, en el grupo de pacientes que desarrollan un síndrome coronario agudo más del 17% son portadores de diabetes mellitus, y tienen cifras de mortalidad temprana y tardía significativamente mayor en comparación a los no diabéticos(23).

Enfermedad arterial periférica

El espectro de las enfermedades vasculares incluye la enfermedad arterial obstructiva periférica en miembros superiores e inferiores, la estenosis carotídea y la enfermedad aneurismática de la aorta y de las arterias periféricas(23).

La enfermedad arterial periférica es una de las manifestaciones de la aterosclerosis, que afecta a diferentes lechos vasculares. Es un marcador de riesgo aterotrombótico en otros territorios, especialmente el coronario y el cerebral. Es conocido que la prevalencia de la enfermedad arterial periférica aumenta con la edad y llega al 20% en los mayores de 65 años(23).

Enfermedad vaso cerebral

El riesgo de EVC está marcadamente aumentado entre los individuos con diabetes, siendo el ictus un evento común de morbilidad y mortalidad. El riesgo de ictus y de ataques de isquemia transitoria es significativamente mayor en los pacientes diabéticos. Si bien, la diabetes se asocia íntimamente con la hipertensión y la dislipidemia, también es un factor de riesgo independiente para ictus, duplicando el riesgo de presentarlo en comparación con los no diabéticos. La combinación de diabetes e hipertensión arterial aumenta el riesgo de ictus seis veces más que en los pacientes no diabéticos y dos veces más que en los diabéticos normotensos. La EVC es la causa de morbilidad más común, a largo plazo, en pacientes con diabetes tanto tipo 1 como tipo 2(23).

2.2.6. Mecanismos utilizados para medir control glucémico

Hemoglobina glicosilada

La Hemoglobina es una proteína que se encuentra presente en glóbulos rojos, la misma se encuentra conformada por dos dímeros de globina, cada uno asociado a un grupo hemo. En los adultos, la hemoglobina presenta diferentes denominaciones de acuerdo al tipo de dímero que componen la molécula. Aproximadamente el 97% corresponde a HbA (α_2, β_2), el 1.5-3.5% corresponde a A2 (α_2, δ_2) y < del 2% a HbF (α_2 y γ_2), variando estos porcentajes de acuerdo a diferentes hemoglobinopatías (24).

Los componentes de HbA fueron identificados por separación de cargas y se denominaron de acuerdo al orden de elución: A1a, A1b y A1c. El significado de este hallazgo en relación a la diabetes mellitus fue contemplado por Rahbar y Col., que utilizando electroforesis en gel, reportó elevación de estas fracciones de hemoglobina en la diabetes mellitus (24).

La HbA1c es la condensación de la glucosa en la porción N-terminal (grupo valinaterminal) de la cadena beta de la hemoglobina A, siendo por tanto su denominación química N-1-desoxifruktosil-beta-Hb; de tal forma que el organismo se encuentra expuesto a la modificación de su hemoglobina por la adición de residuos de glucosa, a mayor glicemia, mayor adición de glucosa a la hemoglobina. Esta reacción, conocida desde hace muchos años, recibe el nombre de reacción de Maillard, glicosilación no enzimática o más recientemente, glicación. La HbA1c es la más abundante de los componentes menores de la hemoglobina en los eritrocitos humanos (aproximadamente el 80% de la HbA1) (24).

Tipos y componentes de HbA(24)

| Tipo | Amina | Carbonilo |
|------|----------------|------------------------|
| A1a1 | Cadena β | Fructosa 1,6-difosfato |
| A1a2 | Cadena β | Glucosa 6-fosfato |
| A1b | Cadena β | Ácido pirúvico |
| A1c | Cadena β | Glucosa |

Factores que influyen en la HbA1c(24)

| Factores que modifican su valor | Factores que aumentan | Factores que disminuyen | Cambios variables de HB |
|---------------------------------|--|--|--------------------------|
| Eritropoyesis | Deficiencia de hierro. Deficiencia de Vit B12 | Eritropoyetina Hepatopatía crónica | Determinantes genéticos. |
| Alteración de la HB | Disminución de eritropoyesis | Reticulocitosis | Hemoglobinopatías |
| Glicación | Alcoholismo Enfermedad renal crónica PH del eritrocito | Artritis reumatoidea. Uso de antirretrovirales. | |
| Destrucción del eritrocito | Incremento de vida media. Esplenectomía | Hipertrigliceridemia | |
| Ensayos | Hiperbilirrubinemia Uso de AINES Uso de opiáceos | | |

Destacan dos importantes estudios realizados en pacientes con diabetes: El DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), estudio realizado en EE.UU. durante 10 años con personas con diabetes Tipo 1, y el UKPDS (Estudio Prospectivo sobre Diabetes del Reino Unido) llevado a cabo en pacientes con diabetes Tipo 2, seguidos durante más de 10 años. La conclusión más importante de estos dos estudios, consistió en demostrar que lograr mantener un estricto control de la glucemia con varias alternativas medicamentosas, fijando como meta mantener un nivel de HbA1c en promedio (7%) reduce significativamente (50%) la posibilidad de desarrollar complicaciones crónicas de la diabetes(23).

La medición de la hemoglobina glicosilada ha sido el método tradicional para evaluar el control glucémico. Sin embargo, no refleja las excursiones glucémicas intradía e interdiarias que pueden provocar eventos agudos (como hipoglucemia) o hiperglucemia posprandial, que se han relacionado con complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares(25).

2.2.7. Monitorización ambulatoria de glucosa

Es la medida de la glucemia capilar por el propio paciente mediante un dispositivo que realiza esta medición en tiempo real(13).

El también llamado automonitoreo de glucosa proporciona información del efecto de los cambios en el estilo de vida en los niveles de glucosa y es útil para ajustar la dosis de acuerdo con la actividad física programada (13).

El automonitoreo de glucosa capilar es útil en pacientes en quienes se sospecha variabilidad glucémica, con episodios frecuentes de hipoglucemia, pacientes con diabetes tipo 1 y aquellos con diabetes tipo 2 tratados con insulina o hipoglucemiantes orales (13).

Objetivos de la autodeterminación de glucosa

- Conseguir información detallada sobre glucemia.
- Ajustar la ingesta, actividad física y la dosis de insulina necesaria.
- Determinar eficacia del tratamiento y cambios en el estilo de vida.
- Complementa la información obtenida por HbA1c.
- Identificar momento de hiperglucemia.
- Efectos de los diferentes alimentos, actividad física y las distintas terapias (13).

Ventajas

- Proporciona información inmediata sobre los valores de glucemia.
- Permite identificar la respuesta a situaciones que puede repetirse en el futuro.
- Informa sobre los efectos del tratamiento, permite identificar cuando no es necesario un cambio de tratamiento y que opción es mejor.
- Ayuda al paciente a mantener los valores de glucemia lo más próximo a los objetivos programados.
- Ayuda a facilitar a reconocer episodios de hipo e hiperglucemias.
- Facilita la realización con seguridad de actividades como conducir o manejar maquinaria (13).

Limitaciones

- Requiere la motivación del paciente.
- Es necesaria una adecuada educación terapéutica tanto para su realización como para la interpretación de los resultados.
- Puede aumentar la ansiedad del paciente.
- La punción produce dolor.
- Las tiras suponen un costo (13).

2.2.8. Monitoreo continuo de glucosa

Los criterios para considerar el adecuado control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus se han modificado sustancialmente en los últimos años, tanto en cuanto a las metas como en cuanto a los recursos que se utilizan para evaluar el nivel de control (26).

La hemoglobina glicosilada, considerada aún como el parámetro de referencia, si bien refleja el control glucémico de los últimos tres meses, lo hace en forma retrospectiva, sin expresar la variabilidad glucémica ni sus tendencias. Su determinación puede estar afectada por hemoglobinopatías, condiciones que alteran la eritropoyesis, así como por la técnica de laboratorio empleada para su determinación(26).

Esto podría inducir a tomar decisiones terapéuticas inadecuadas y en forma tardía. Por esta razón, los valores de HbA1c deben analizarse en conjunto con otras métricas de importancia para lograr un correcto análisis. Por otra parte, el automonitoreo glucémico capilar, que representó un gran avance para el control de la diabetes mellitus y aún es una herramienta muy útil, si bien otorga información inmediata y prospectiva, sólo permite disponer de pocos datos glucémicos diarios, con sus respectivos promedios y desviaciones estándar, pero no informa acerca de las tendencias(26).

En la actualidad, el monitoreo continuo de glucosa, con sus diferentes tecnologías disponibles, permite conocer no sólo el valor de glucosa en forma instantánea, sino también sus tendencias mediante flechas que ayudan a visualizarlas en la pantalla del lector. Facilita, también los niveles de glucosa históricos, incluida su variabilidad. Además puede almacenar datos puntuales importantes, como el horario de las ingestas y su contenido, las dosis y los horarios de aplicación de insulina, el tipo de ejercicio, entre otros(26).

La utilización del MCG mejora el control glucémico, disminuye su variabilidad y reduce hipoglucemias graves, sobre todo nocturnas, con mejoría significativa de la calidad de vida. Asimismo, los beneficios clínicos del uso de monitoreo continuo de glucosa en personas con diabetes mellitus son independientes de los medios y las estrategias de administración de insulina(26).

Los sistemas de monitoreo continuo de glucosa están constituidos por un sensor que informa de forma ininterrumpida los niveles de glucosa en líquido intersticial y un módulo receptor que permite su lectura y almacenamiento(26).

Indicaciones

Las indicaciones para el uso de monitoreo continuo de la glucosa:

- Automonitoreo capilar frecuente en terapia intensiva de diabetes.
- Hipoglucemia inadvertida, frecuente o grave.
- Alta variabilidad glucémica.

- Los que requieren reducción en HbA1c, sin aumento de hipoglucemia.
- Cambio importante en la terapia.
- Profesiones de alto riesgo que requieren evitar hipoglucemia.
- Deportistas de alto rendimiento.
- Mujeres con diabetes gestacional.
- Embarazadas con DM1 y DM2
- Personas que no puedan o no deseen usarlo en forma continua por razones psicológicas, económicas o estéticas(27).

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad en el lugar de aplicación
- Pacientes obsesivos con el control de la diabetes
- Pacientes con enfermedad psiquiátrica no controlada(27).

Lectura e interpretación de resultados

Se sugiere dividir en dos partes la lectura e interpretación del monitoreo continuo de glucosa: la primera se refiere al perfil ambulatorio de glucosa, que informa sobre la situación actual del control glucémico del paciente en forma sencilla y esquematizada, mientras que la segunda parte muestra los valores de glucosa en los días previos, cuyo análisis brindará curvas de tendencias y datos más precisos de situaciones particulares para su interpretación y posterior toma de conductas terapéuticas(27).

Se ha optimizado la lista de métricas que selecciona las 10 variables más útiles en la práctica clínica:

1. Número de días durante los cuales se ha realizado el monitoreo continuo de glucosa (se recomienda considerar, al menos 14 días).
2. Porcentaje de tiempo en el que el sistema de monitoreo continuo de glucosa utilizado estuvo activo (se recomienda lograr un almacenamiento mínimo del 70% de los datos generados en los 14 días). Recordar que

es necesario no superar las 8 horas (h) entre una lectura y otra, lo cual obliga a realizar un mínimo de tres lecturas diarias para que se almacenen los datos en el sistema FreeStyle Libre(27).

3. Informe de la media de glucosa.

4. Indicador de manejo de glucosa (IMG). Se expresa en la práctica como la HbA1c estimada por el sistema.

5. **Coefficiente de variabilidad** (%CV), cuyo valor óptimo sería igual o menor del 36%.

6. **TAR nivel 2:** porcentaje de lecturas y tiempo del día transcurrido con glucemias >250 mg/dl.

7. **TAR nivel 1:** porcentaje de lecturas y tiempo del día transcurrido con glucemias entre 181 y 250 mg/dl.

8. **TIR:** porcentaje de lecturas y tiempo del día transcurrido dentro el rango que se determine para cada paciente (el rango consensuado es de 70-180 mg/dl, sin embargo puede variar según el perfil del paciente).

9. **TBR nivel 1:** porcentaje de lecturas y tiempo diario transcurrido con glucemias entre 54 y 69 mg/dl.

10. **TBR nivel 2:** porcentaje de lecturas y tiempo diario transcurrido con glucemias menor 54 mg/dl (27).

Tiempo en rango (TIR)

Los rangos del TIR deben personalizarse según las características de cada individuo, habiéndose estandarizado los siguientes objetivos del TIR(27):

- Población general de pacientes con DM1 y DM2 insulinizados: 70-180 mg/dl en más del 70% de las lecturas del día.

Pacientes con DM1 durante el embarazo: 63-140 mg/dl al menos 70% de las lecturas del día.

- Pacientes lábiles o inestables: bajar el TIR del 70 al 50% de las lecturas del día, y el TBR a menos del 1% para disminuir el riesgo de hipoglucemias.

En caso de embarazo se recomienda tomar las decisiones terapéuticas complementando con los valores de glucemia capilar. Se ha descrito una correlación significativa entre el TIR (70-180 mg/dl) y las complicaciones crónicas de la DM, tales como progresión de retinopatía y aparición de microalbuminuria. El

TIR se correlaciona con los valores de HbA1c. El 70% del tiempo diario transcurrido entre valores glucémicos de 70 a 180 mg/dl se correlaciona con valores de HbA1c de aproximadamente el 7%(27).

El TIR agrega una métrica diferente y prospectiva en la evaluación del control glucémico, a diferencia de la HbA1c que aporta un dato retrospectivo de ese control. Por lo tanto, ofrece una herramienta complementaria(27).

Es importante saber que lograr un porcentaje de tiempo en rango más alto podría significar un ligero aumento de HbA1c ya que si se reduce significativamente la cantidad de hipoglucemias que experimenta el paciente esto también es importante para valorar el TIR(27).

Coefficiente de variabilidad

La evaluación de la variabilidad glucémica es otra de las métricas del perfil ambulatorio de glucosa que completa las mediciones más relevantes del monitoreo continuo de glucosa. Se calcula mediante el porcentaje coeficiente de variabilidad, considerando como objetivo terapéutico lograr que sea $\leq 36\%$. Un porcentaje coeficiente de variabilidad por encima de este valor se asocia con mayor frecuencia de hipoglucemias(27).

Objetivos de porcentaje coeficiente de variabilidad más bajos de $< 33\%$ brinda protección adicional contra la hipoglucemia para pacientes que reciben tratamiento con insulina o sulfonilureas.

El cálculo del %CV se realiza al dividir la desviación estándar por la glucemia media x 100 ($SD/ \text{media} \times 100$). Para la interpretación adecuada del MCG es necesario considerar las métricas del perfil ambulatoria de glucosa en diferentes momentos del día. Para ello, es aconsejable dividir las 24 h del día en los siguientes períodos para interpretar los resultados adecuadamente y luego modificar el tratamiento para mejorar las glucemias en dichos períodos(27).

Períodos en relación con la ingesta

Período nocturno temprano o de posabsorción de la cena (00:00 a 04:00 h). Es la primera parte de la noche y está impactado por los efectos de la ingesta y la dosis de insulina prandial de la pre cena(27).

Período nocturno tardío (verdadero período de ayuno) (04:00 a 08:00 h). Es la segunda parte de la noche y está impactado por la dosis y los efectos de la insulina basal, el efecto residual de la actividad física del día anterior y la magnitud del fenómeno del alba(27).

Períodos preprandiales (30 minutos antes de cada una de las ingestas del día y momento habitualmente utilizado para controlar el nivel de glucosa y aplicar insulina prandial). Este período está influenciado por los efectos de la insulina prandial de la comida previa (si ocurrió entre 2 y 4 h antes), los efectos de la insulina basal residual y la prolongación del período de posabsorción de la ingesta anterior(27).

Períodos prandiales, llamados también postprandiales (hasta 2 a 3 h luego de la ingesta), afectados por los efectos de la ingesta de alimentos y la acción de la insulina prandial(27).

Períodos de posabsorción o posabsortivos (entre 3 y 8 h posteriores a la ingesta). Impactados por los efectos de las ingestas, la dosis de insulina prandial previa, la insulina basal residual circulante, la prolongación de los períodos posabsortivos, la actividad física y el tiempo transcurrido sin ingerir alimentos(27).

2.3 Impacto de la variabilidad glucémica

2.3.1 Variabilidad Glucémica

La variabilidad glucémica, se refiere a los cambios en los niveles de glucosa en sangre, tiene un significado más amplio, pues alude a las oscilaciones de la glucosa en sangre que ocurre a lo largo del día, incluyéndose los periodos de hipoglucemia y los aumentos postprandiales. De igual forma, algunos autores lo denominan de manera indirecta como “el factor limitante para alcanzar el control glucémico en términos de niveles de glucosa”(21).

La variabilidad glucémica podría dividirse en dos categorías predominantes: La variabilidad glucémica a corto plazo, la cual se representa como fluctuaciones de glucosa a lo largo del día y entre días; y la variabilidad glucémica a largo plazo, la cual se basa en la fluctuación de glucosa determinada en un periodo de tiempo más largo, que normalmente involucra a la hemoglobina glicosilada(21).

La variabilidad glucémica a corto plazo (fluctuaciones de glucosa a lo largo del día) es una preocupación creciente para los profesionales de la salud, pues se genera un riesgo potencial de episodios de hiperglucemia e hipoglucemia, afectando de manera negativa la calidad de vida de los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus. Durante muchos años, la variabilidad glucémica a corto plazo fue calculada a partir de la auto-monitorización de la glucosa en sangre, pero este método ha sido reemplazado progresivamente por el monitoreo continuo de glucosa(21).

La evidencia definitiva del papel de la variabilidad glucémica en la génesis y gravedad de los efectos adversos en personas con diagnóstico de diabetes mellitus, ya sea tipo 1 o tipo 2, es francamente escasa, si se comparara con la evidencia que sustenta los efectos negativos de la exposición crónica a altos niveles de glucosa; sin embargo, pese a esto, existen algunas revisiones que dan soporte a la teoría de la afectación directa de la variabilidad glucémica y las complicaciones de la diabetes(21).

2.3.2 Variabilidad glucémica y estrés oxidativo

Hay referencias que indican la relación directa entre la variabilidad glucémica y el incremento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS por sus siglas en inglés) en pacientes diabéticos. Las sustancias responsables de la producción de ROS son: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH por sus siglas en inglés), fuentes mitocondriales, óxido nítrico desacoplado sintasa, lipoxigenasas, ciclooxigenasas y xantina oxidasa. Dicho aumento en las ROS desempeña un papel importante en varios tipos de procesos fisiopatológicos como, por ejemplo, la oxidación del ADN, las membranas lipídicas y las proteínas. A su vez, también contribuirían a generar estrés oxidativo y provocarían daños celulares indirectos(21).

Se ha demostrado que las fluctuaciones de glucosa, así como en los niveles estables de hiperglucemia, podrían aumentar el estrés oxidativo y apoptosis de células endoteliales a través de la sobreproducción de ROS; y, el mencionado aumento del estrés oxidativo podría estar relacionado con la activación concurrente de NADPH oxidasa. Un estudio clínico demostró en sus resultados que las fluctuaciones de glucosa en sangre podrían generar un aumento en la disfunción del endotelio vascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, en comparación a un grupo con hiperglucemia persistente, usando como referencia la medición de índice de hiperemia reactiva(21).

2.3.3. Variabilidad Glicemia y Riesgo Cardiovascular

La variabilidad glucémica ha surgido recientemente, como otra medida de control glucémico y podría constituir un predictor complementario de complicaciones de la diabetes, con beneficios adicionales a la medición de la HbA1c. Diversos estudios han mostrado una asociación positiva entre la variabilidad glucémica y las complicaciones de la diabetes, tanto macrovasculares como microvasculares, y también parece estar asociada con un aumento de los episodios de hipoglucemia grave, que a su vez se asocian con resultados cardiovasculares adversos y un aumento en la mortalidad por todas las causas(21).

Durante los episodios de fluctuación en los valores de glucosa que van desde hiperglucemia a hipoglucemia severa, existe una sobreproducción de radicales libres y de especies reactivas de oxígeno y, a su vez, un aumento en sus efectos deletéreos como una mayor formación de productos finales de glicación avanzada, que

generan una angiogénesis defectuosa en respuesta a la isquemia y a la lesión endotelial, activando una serie de vías proinflamatorias y provocando cambios epigenéticos de larga duración que impulsan a la expresión persistente de genes inflamatorios después que se normaliza la glucemia, lo que se conoce como memoria hiperglucémica, generando un estado de inflamación crónica que termina por lesionar el endotelio del vaso sanguíneo de manera persistente y limitar la respuesta adecuada a la enfermedad cardiovascular clínicamente establecida(21).

Por otra parte, la variabilidad glucémica aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares recurrentes y la mortalidad en pacientes con diabetes después de presentar un evento cerebrovascular isquémico y existen diversos estudios que apoyan la variabilidad glucémica como un factor de riesgo independiente para la mortalidad total y la muerte por enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2(21).

Se ha demostrado que en individuos con enfermedad cardiovascular clínicamente establecida, la variabilidad glucémica a corto plazo podría afectar adversamente la estabilidad de la placa aterosclerótica tanto en individuos que cursan o no con diabetes mellitus además de asociarse con aterosclerosis coronaria subclínica y extender la duración del intervalo QT(21).

En resumen, la evidencia sugiere que un TIR más alto se asocia con un menor riesgo de complicaciones micro y macrovasculares en la diabetes. Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar el nivel óptimo de TIR y cómo se puede lograr de manera efectiva en la práctica clínica(22).

2.3.4. Variabilidad glucémica y riesgo de hipoglucemias

Son múltiples los trabajos que recogen el riesgo añadido de hipoglucemias cuando incrementa la variabilidad glucémica, tanto en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 como en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (21).

En pacientes con diabetes mellitus tipo 1, la variabilidad glucémica ha demostrado ser un predictor más potente de hipoglucemia grave que la HbA1c o que la glucemia media, y muy especialmente para las hipoglucemias

nocturnas. En este sentido, para cada mmol/l (18mg/dl) de incremento en la variabilidad glucémica el riesgo de hipoglucemia aumentaría en casi un 10% (21).

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la variabilidad glucémica también ha demostrado ser mejor predictor de hipoglucemias severas que la HbA1c, e incluso se correlaciona mejor con el riesgo de hipoglucemias inadvertidas que los niveles bajos de glucemia media. Dicho de otra manera, un paciente tendría mayor riesgo de hipoglucemia si expresase un elevado grado de variabilidad aunque mantuviera glucemias medias en el rango alto de la normalidad, que otro que tuviera glucemias medias en el rango bajo de la normalidad pero que expresase poca variabilidad en sus cifras (21).

Luego de una revisión exhaustiva de la literatura hemos visto que, como componente del automanejo de la diabetes, el uso diario de la MCG brinda la posibilidad de obtener información inmediata sobre los niveles actuales de glucosa, así como la dirección y la tasa de cambio de los niveles de glucosa. Esta información permite a las personas con diabetes optimizar la dieta y el ejercicio, tomar decisiones terapéuticas informadas relativas a las horas de las comidas y la corrección de la dosis de insulina y, lo más importante, reaccionar de forma inmediata y apropiada para mitigar o prevenir episodios glucémicos agudos(21).

El análisis retrospectivo de los datos de MCG, utilizando herramientas estandarizadas de gestión de los datos como el perfil ambulatorio de glucosa, permite a los médicos y a las personas con diabetes trabajar en colaboración para identificar las áreas problemáticas y posteriormente, definir objetivos alcanzables. Concluimos que, en la práctica clínica, el tiempo en rango (dentro del rango objetivo, por debajo del rango, por encima del rango) son apropiados y útiles como objetivos clínicos y criterios de valoración que complementan la HbA1C(28).

2.4 Contextualización

La investigación fue realizada en la ciudad de Santo Domingo, R.D., Distrito Nacional, en el sector los Ríos. Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con diabetes mellitus que utilizaron la monitorización flash de glucosa en el Instituto Nacional de Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN) Dr. Jorge Abraham Hazoury Bahlés en el periodo Enero-Mayo 2023

2.4.1. Reseña del sector

Los Ríos es un sector de la ciudad de Santo Domingo perteneciente al Distrito Nacional en la República Dominicana. Fue fundado por el expresidente Joaquín Balaguer. Aunque es poblado por toda clase de población, sobresale la población de clase media y baja. Está conformado por varios distritos, su calle principal es la Avenida Circunvalación y cuenta con importantes estructuras educativas, médicas y comerciales.

Limita al Este con la Avenida República de Colombia. Al Oeste con la avenida Coronel Juan María Lara Fernández. Al Norte con la avenida Los Próceres, interceptándose ésta avenida con la avenida Juan María Lara Fernández y unos 200 metros más o menos hacia el norte con la autopista Duarte. Al Sur con la intersección de las avenidas Juan María Lara Fernández y la avenida República de Colombia.

2.4.2. Reseña Institucional

El Patronato de Lucha Contra la Diabetes, es una institución sin fines de lucro, creada al amparo de la Ley 520, se le concede el Decreto No.3351, de fecha 30 de abril del año 1973, fundado el día 26 de Octubre del año 1972 por el Doctor Jorge Abraham Hazoury Bahlés, quien a su llegada al país procedente de España, donde realizó su especialidad en Endocrinología, se encontró ante una población de diabéticos totalmente desprotegida, motivo que lo llevó a crear este organismo que sirviera para la defensa y protección de la salud de estos pacientes.

Este es el inicio de la Lucha Contra la Diabetes en la República Dominicana, pues hacía falta el elemento que ejecutara los planes de dicho Patronato o sea algo que llevara a los diabéticos las intenciones de aquel y casi de inmediato surge la creación del Instituto Nacional de Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN); fundado el día 30 de noviembre del año 1972. Este funciona también sin fines de lucro y cuenta con un “Hospital - Escuela para Diabéticos” Dr. Jorge Abraham Hazoury Bahlés, en el cual se atiende a los diabéticos por médicos Diabetólogos, Nutricionistas y Endocrinólogos y donde se le suministran los medicamentos especializados a muy bajo costo.

Este centro asistencial, convertido en la actualidad en el hospital más grande y actualizado de América Latina y el Caribe para el cuidado de los pacientes diabéticos, cuenta con los mejores especialistas tanto en esta enfermedad como en todas las áreas de la medicina.

El fundador de la Institución, Dr. Jorge Abraham Hazoury Bahlés inicia la Lucha contra la Diabetes con una visión de futuro y consciente de la necesidad de proteger a los Diabéticos, comienza a generar la idea de fundar una sociedad para diabéticos y , al efecto el 9 de noviembre del año 1966, funda la Sociedad Dominicana de Diabetes (SODODIA) y seis años después funda “El Patronato de Lucha Contra la Diabetes”. Poco tiempo después crea el Instituto Nacional de Diabetes, Endocrinología y Nutrición, (INDEN), como dependencia del Patronato para ofrecer servicios médicos a las clases más necesitadas del país, que estuvieran afectadas de dicha alteración metabólica. A través de diversos esfuerzos y con el beneficio de los maratones

realizados tanto en el país como en el extranjero, logra inaugurar en 1983 el Hospital Escuela para Diabéticos, que hoy lleva su nombre.

Además, funda la Residencia en Diabetología y Nutrición en el año 1988 y la Residencia de Oftalmología en el año 1991, funcionando estas dos últimas en el INDEN y de donde han salido notables especialistas en ambas ramas de la Medicina. La institución cuenta con las siguientes áreas:

- Internamiento clínico: ubicado en el ala izquierda con 20 camas disponibles
- Internamiento Pie diabético en el ala derecha que dispone de 23 camas
- Cura de pie diabético con 6 cubículos disponibles
- Unidad de Cuidado Intensivo de sala clínica con 4 camas
- Unidad de Cuidado intensivo de pie diabético con 3 camas
- Quirófano sala clínica
- Quirófano pie diabético
- Departamento de Emergencia con 9 camas y un área de triage
- Departamento de Consulta médica con 14 consultorios para 20 Especialidades diferentes

Misión

Proporcionar servicios de salud de alta calidad en todas las especialidades con los equipos, medicamentos y facilidades adecuados y orientar a través de la prevención educativa de las complicaciones de la Diabetes, a todos los pacientes diabéticos que lo soliciten, sobre todo aquellos de escasos recursos económicos que son la razón primaria de este centro.

Visión

Ser el Centro de salud modelo más grande y de mayor influencia para la educación, prevención y tratamiento de la Diabetes y las enfermedades endocrinológicas; así como para la formación de recursos humanos médicos especializados de alta calidad, tanto para nuestro país como para los demás países de Latinoamérica.

Valores

- ❖ Servicio
- ❖ Calidad
- ❖ Ética
- ❖ Responsabilidad
- ❖ Humanización
- ❖ Multiplicar los conocimientos
- ❖ Expansión

Capítulo III Diseño Metodológico

3.1 Tipo de Estudio

Se realizó un estudio observacional analítico subclínico con recolección de información de forma retrospectiva sobre la relación entre hemoglobina glucosilada, tiempo en rango y variabilidad glucémica en pacientes diabéticos con monitorización flash de glucosa del Hospital Escuela Dr. Abraham Hazory Bahles en el periodo Enero-Mayo 2023.

3.2 Unidad de Análisis

La variabilidad glucémica, tiempo en rango y hemoglobina glucosilada en pacientes diabéticos con monitorización flash de glucosa en el periodo Enero- Mayo 2023.

3.3. Universo

Conformado por todos los pacientes diabéticos que acuden a consulta subsecuente y dispongan de un monitoreo continuo de glucosa atendidos Hospital Escuela Dr. Abraham Hazory Bahles en el periodo Enero-Mayo 2023.

3.4 Muestra

Como esta investigación abarca a todos los pacientes que conforman el universo no será seleccionada muestra de estudio.

3.5 Técnicas de Investigación

El método utilizado en esta investigación fue de fuente secundaria tipo documental analizando los reportes del monitoreo flash y los expedientes clínicos disponibles en el archivo digital.

3.6. Instrumentos de recolección de datos

El instrumento utilizado fue una ficha de recolección de datos de diseño propio de las investigadoras, consta de 10 preguntas. La herramienta se completó con los datos obtenidos del expediente de cada paciente, que incluía el reporte del monitoreo continuo de glucosa. El instrumento fue validado por un experto en metodología de la investigación.

3.7. Procedimientos para el procesamiento y análisis de datos

Previa autorización de las autoridades correspondiente en el instituto nacional de Diabetes, Endocrinología y Nutrición y del comité de ética de la universidad iberoamericana las investigadoras procedieron a buscar los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y se procedió a llenar el cuestionario conformado por los siguientes acápite:

Edad: Tiempo transcurrido entre el nacimiento y la fecha.

Sexo: Estado fenotípico condicionado genéticamente que determina el género al que pertenece el individuo.

Zona: Porción de territorio determinada por caracteres étnicos.

Escolaridad: Localización geográfica del lugar de residencia de los pacientes estudiados.

Tiempo de diagnóstico de diabetes. Tiempo transcurrido desde el día del diagnóstico al momento del estudio.

Tratamiento: Conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad.

Tiempo en rango: Indica el porcentaje de cuánto tiempo estuvo su valor de glucosa dentro del rango objetivo.

Variabilidad glucémica: Comprende las oscilaciones en los niveles de glucosa en sangre tanto en frecuencia y duración.

Tipos de diabetes: Formas de presentación de la diabetes mellitus.

Porcentaje de hipoglucemia: Es el porcentaje de niveles bajos de azúcar en la sangre < 70 mg/dl

Hemoglobina glucosilada: Fracción de la hemoglobina circulante que sufre glicosilación. Se utiliza como un parámetro analítico que estima el control metabólico de la diabetes mellitus en las cuatro semanas anteriores a la extracción de sangre.

3.8. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de Inclusión

- Diabetes mellitus tipo 1
- Diabetes mellitus tipo 2
- Diabetes gestacional
- Diabetes pregestacional
- Todos los pacientes con monitoreo continuo de glucosa
- Todos los pacientes con variabilidad glucémica

Criterios de Exclusión

- Pacientes con menos 7 días con MCG

3.9. Aspectos éticos implicados en la investigación

Los expedientes fueron manejados respetando el derecho de privacidad de los pacientes, se utilizaron los datos con responsabilidad, respeto, sin utilizar la información para beneficio propio y sin alterar las decisiones tomadas por el clínico.

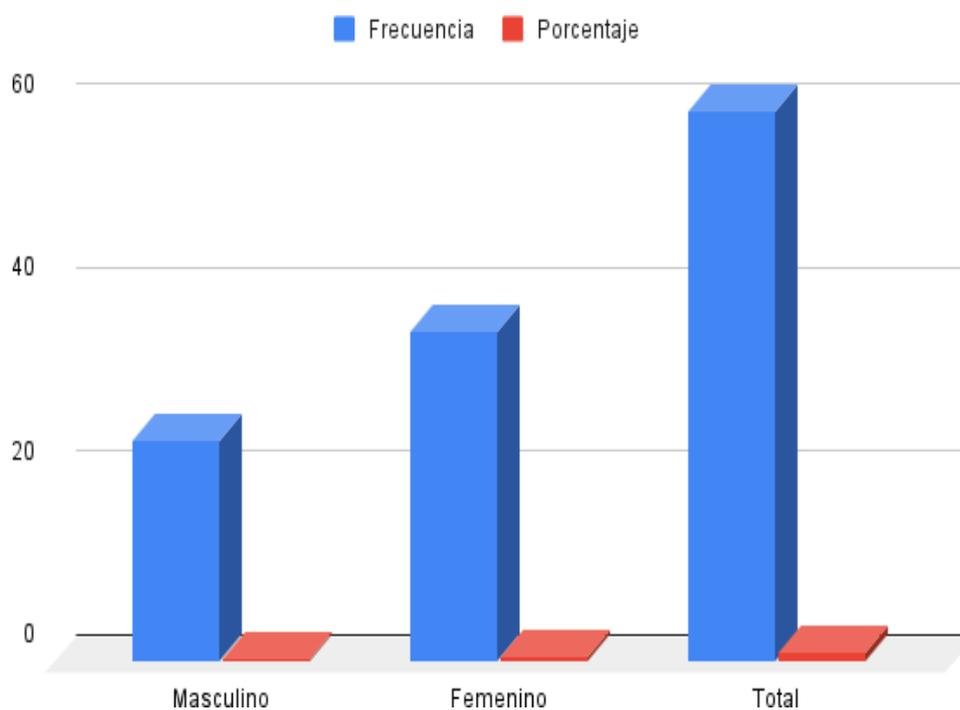
Capítulo IV Resultados

4.1 Resultados

4.1.1 Cuadros y Graficos

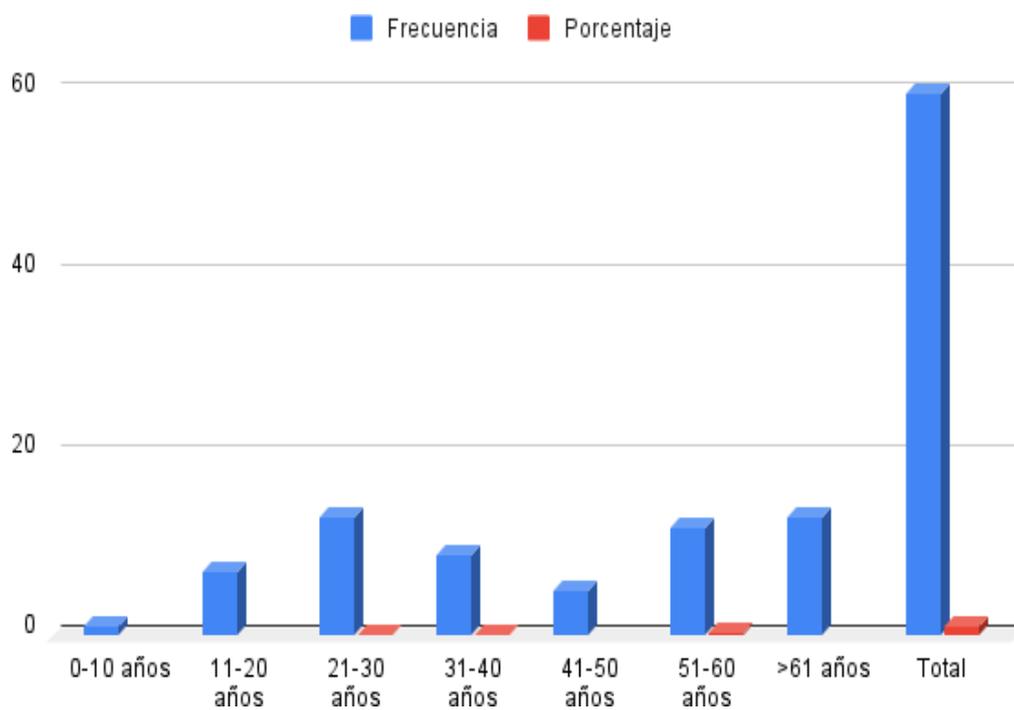
Cuadro 1. Distribución según el sexo

| Sexo | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------|------------|------------|
| Masculino | 24 | 40% |
| Femenino | 36 | 60% |
| Total | 60 | 100% |



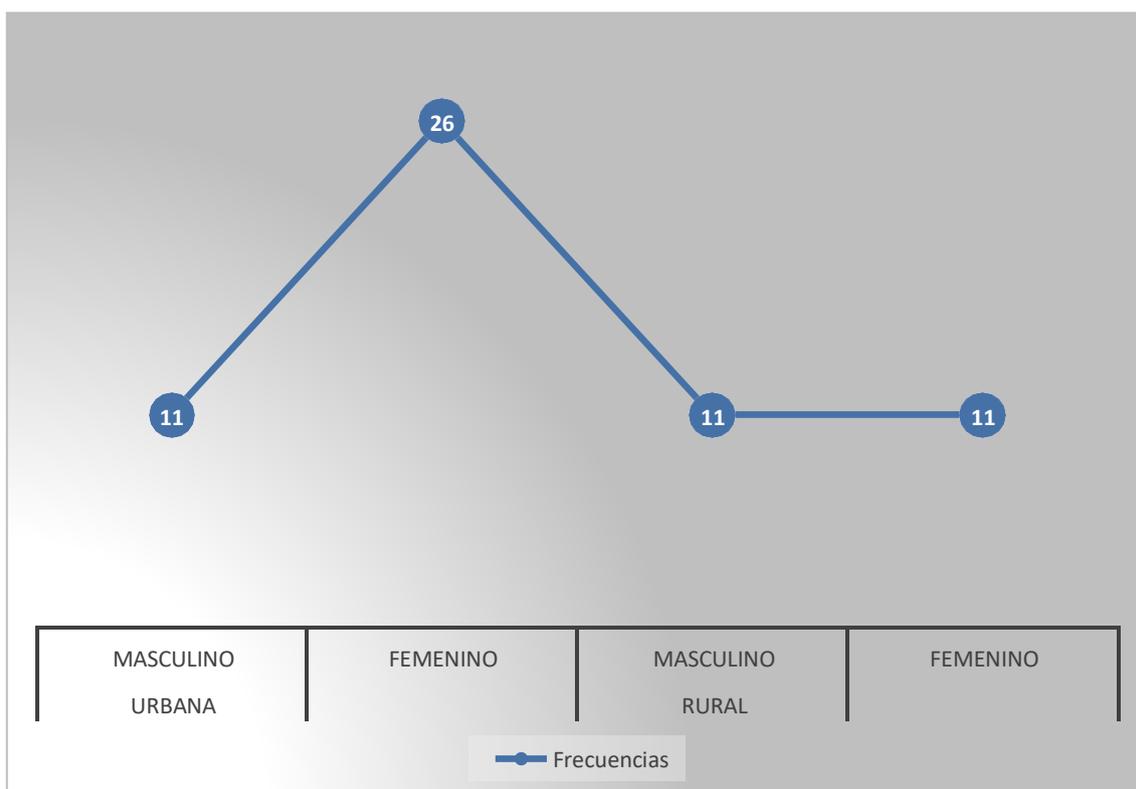
Cuadro 2. Distribución según la edad

| Edad | Frecuencia | Porcentaje |
|--------------|------------|-------------|
| 0-10 años | 1 | 1.6% |
| 11-20 años | 7 | 11.6% |
| 21-30 años | 13 | 21.6% |
| 31-40 años | 9 | 15% |
| 41-50 años | 5 | 8.3% |
| 51-60 años | 12 | 25% |
| >61 años | 13 | 21.6% |
| Total | 60 | 100% |



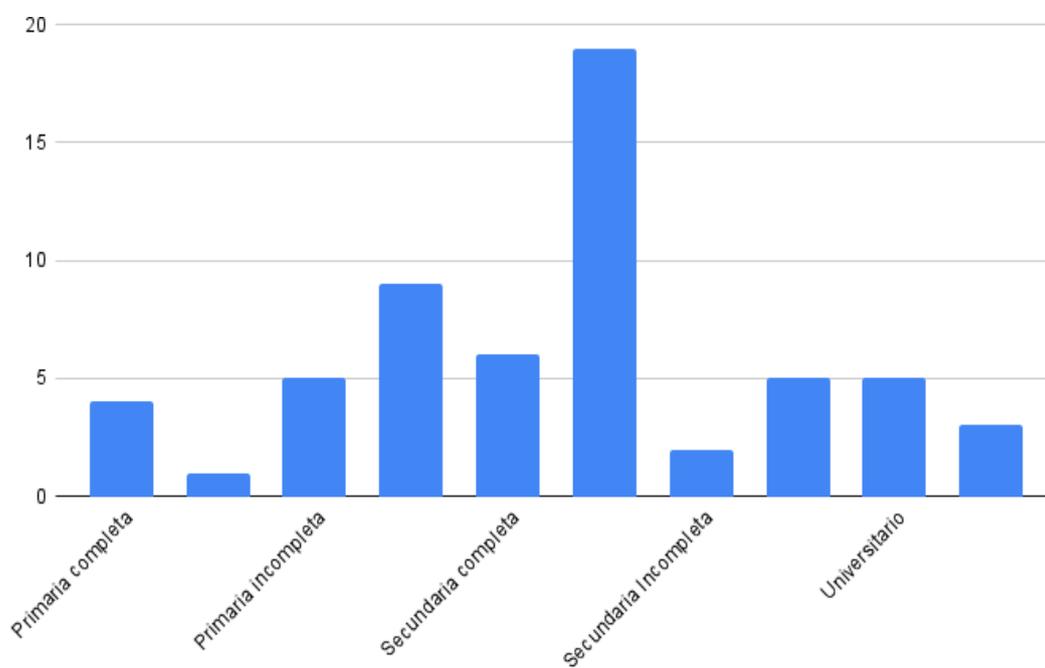
Cuadro 3. Distribución según la zona

| Zona | Sexo | Frecuencias | % del Total |
|--------------|-----------|-------------|-------------|
| Urbana | Masculino | 11 | 18.6 % |
| | Femenino | 26 | 44.1 % |
| Rural | Masculino | 11 | 18.6 % |
| | Femenino | 11 | 18.6 % |
| Total | | | 100% |



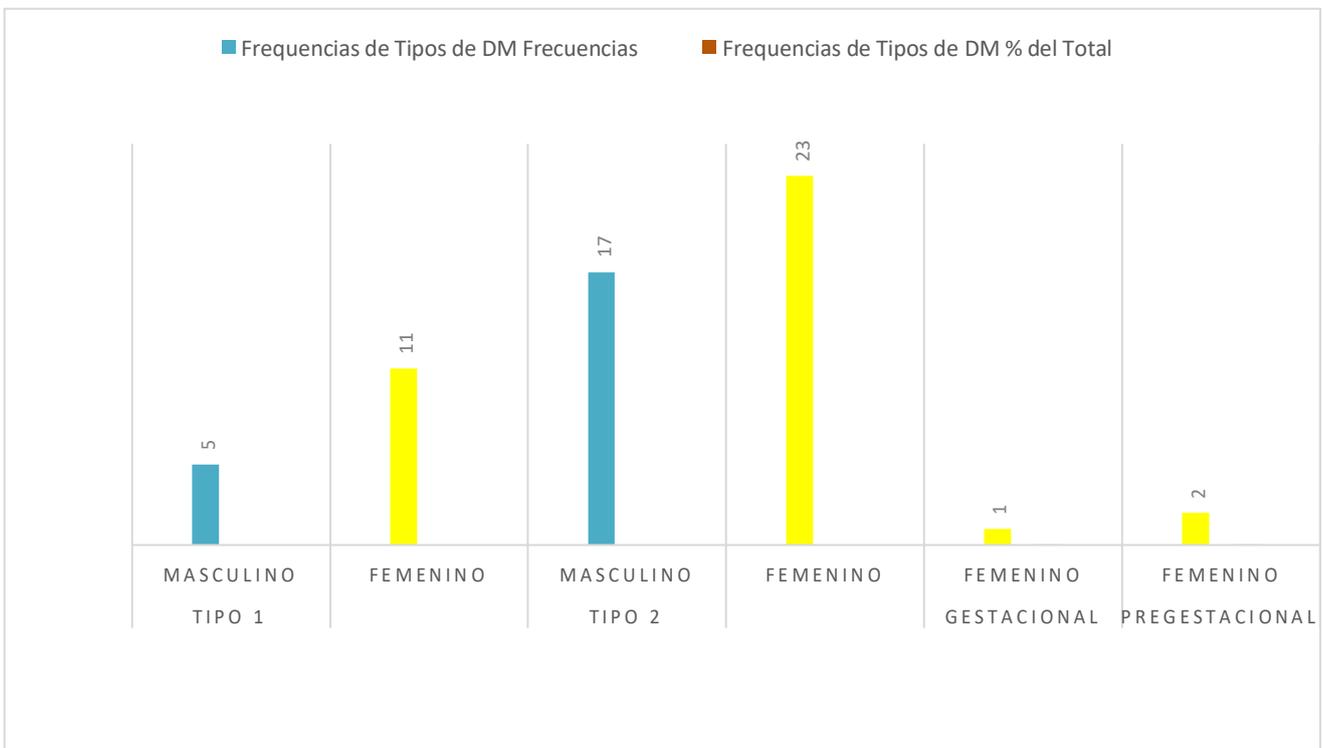
Cuadro 4. Distribución según la escolaridad

| Escolaridad | Sexo | Frecuencias | % del Total |
|-----------------------|-----------|-------------|-------------|
| Primaria completa | Masculino | 4 | 6.8 % |
| | Femenino | 1 | 1.7 % |
| Primaria incompleta | Masculino | 5 | 8.5 % |
| | Femenino | 9 | 15.3 % |
| Secundaria completa | Masculino | 6 | 10.2 % |
| | Femenino | 19 | 32.2 % |
| Secundaria Incompleta | Masculino | | 3.4 % |
| | Femenino | 5 | 8.5 % |
| Universitario | Masculino | 5 | 8.5 % |
| | Femenino | 3 | 5.1 % |
| Total | | 60 | 100% |



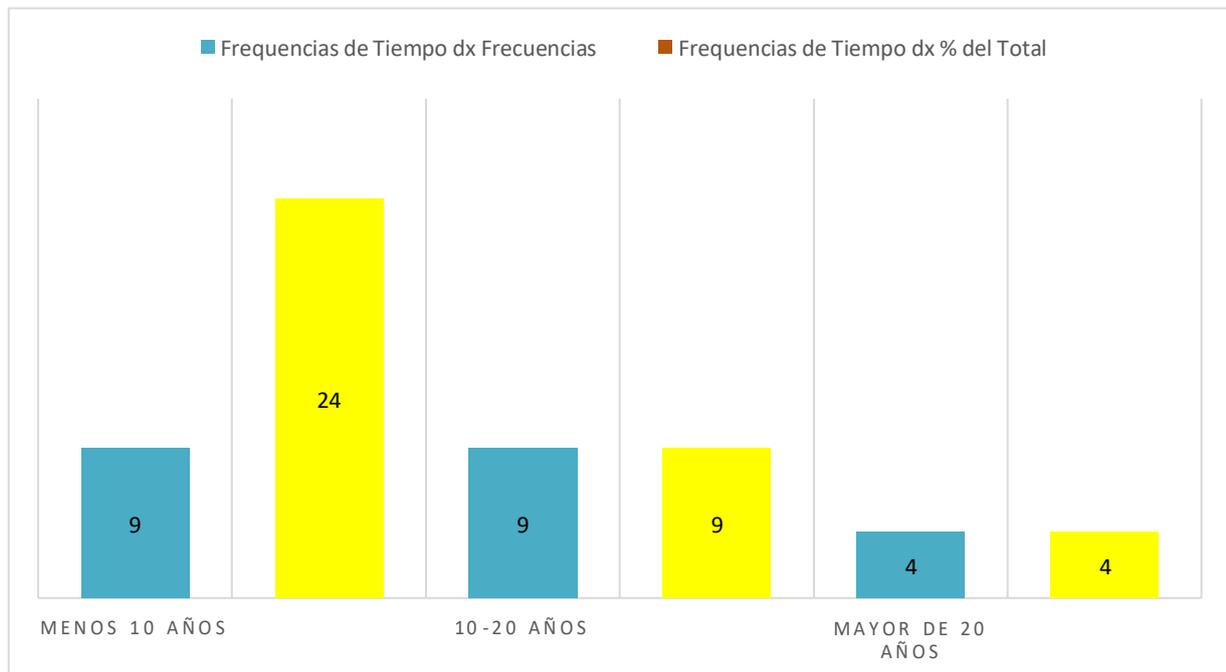
Cuadro 5. Distribución según el tipo de diabetes

| Tipo de diabetes | Sexo | Frecuencias | % del Total |
|-----------------------|-----------|-------------|-------------|
| Tipo 1 | Masculino | 5 | 8.5 % |
| | Femenino | 11 | 18.6 % |
| Tipo 2 | Masculino | 17 | 28.8 % |
| | Femenino | 23 | 39.0 % |
| Gestacional | Femenino | 1 | 1.7% |
| Pregestacional | Femenino | 2 | 3.4% |
| Total | | 60 | 100% |



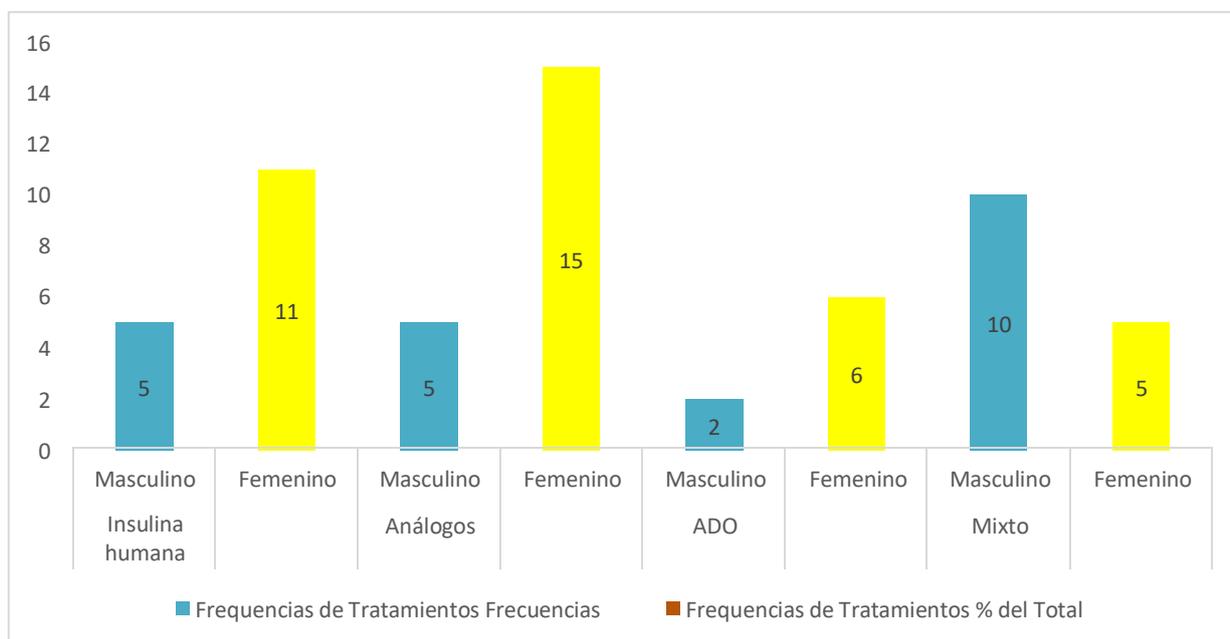
Cuadro 6. Distribución según el tiempo de diagnostico

| Tiempo de diagnostico | Sexo | Frecuencias | % del Total |
|-----------------------|-----------|-------------|-------------|
| Menos 10 años | Masculino | 9 | 15.3 % |
| | Femenino | 24 | 40.7 % |
| 10-20 años | Masculino | 9 | 15.3 % |
| | Femenino | 9 | 15.3 % |
| Mayor de 20 años | Masculino | 4 | 6.8 % |
| | Femenino | 4 | 6.8 % |
| Total | | 60 | 100% |



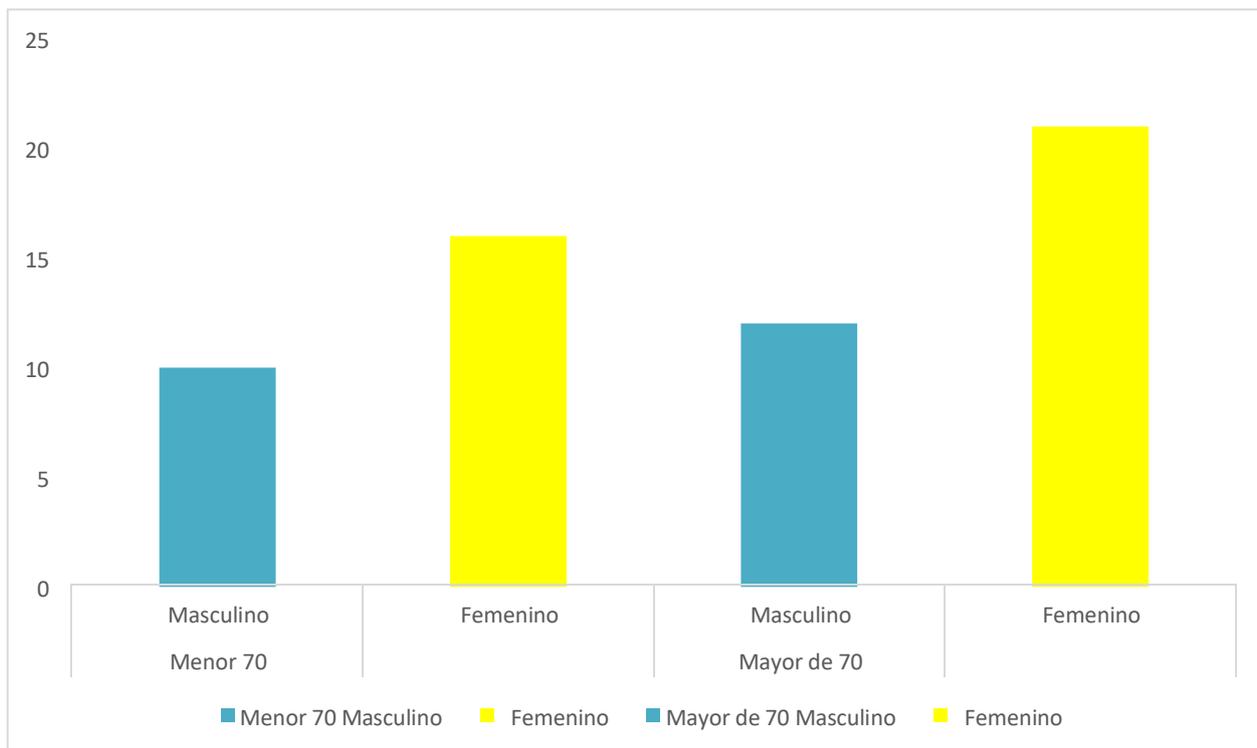
Cuadro 7. Distribución según el tratamiento

| Tratamientos | Sexo | Frecuencias | % del Total |
|------------------------|-----------|-------------|-------------|
| Insulina humana | Masculino | 5 | 8.5 % |
| | Femenino | 11 | 18.6 % |
| Análogos | Masculino | 5 | 8.5 % |
| | Femenino | 15 | 25.4 % |
| ADO | Masculino | 2 | 3.4 % |
| | Femenino | 6 | 10.2 % |
| Mixto | Masculino | 10 | 16.9 % |
| | Femenino | 5 | 8.5 % |
| Total | | 60 | 100% |



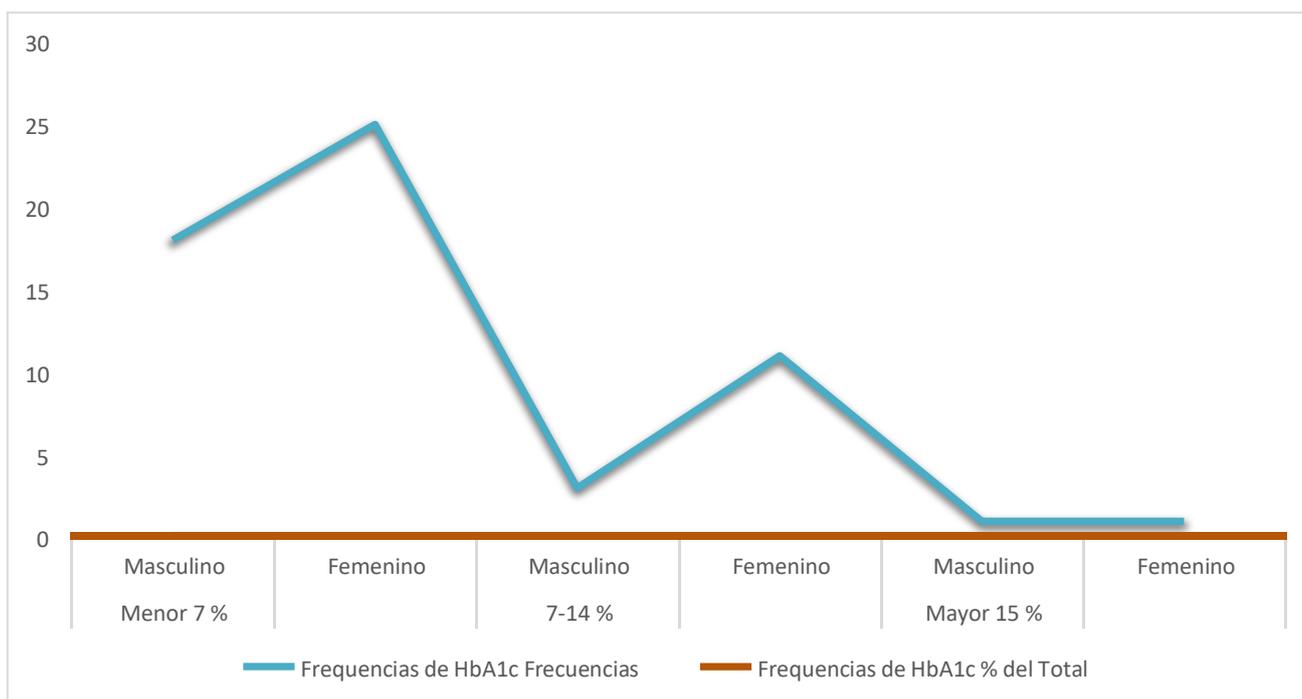
Cuadro 8. Distribución según el TIR

| TIR | Sexo | Frecuencias | % del Total |
|--------------------|-----------|-------------|-------------|
| Menor 70 | Masculino | 10 | 16.9 % |
| | Femenino | 16 | 27.1 % |
| Mayor de 70 | Masculino | 12 | 20.3 % |
| | Femenino | 21 | 35.6 % |
| Total | | 60 | 100% |



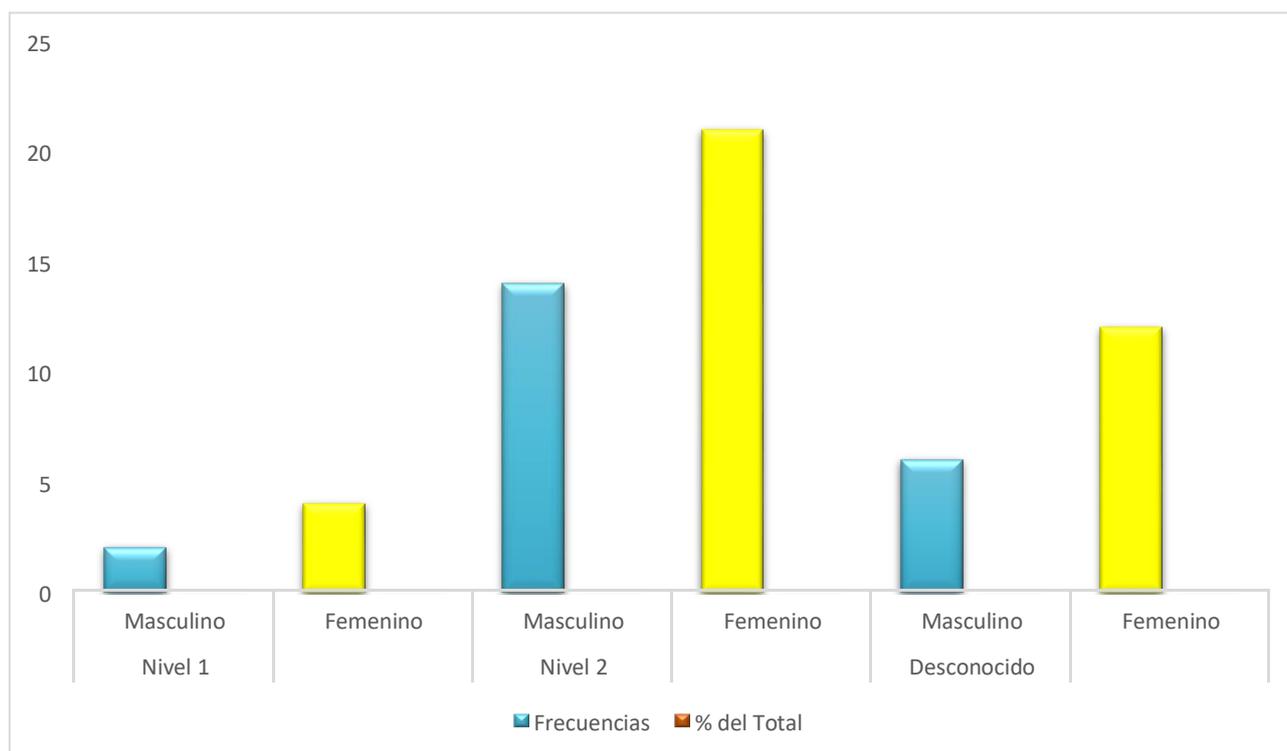
Cuadro 9. Distribución según la HbA1c

| HbA1c | Sexo | Frecuencias | % del Total |
|-------------------|-----------|-------------|-------------|
| Menor 7 % | Masculino | 18 | 30.5 % |
| | Femenino | 25 | 42.4 % |
| 7-14 % | Masculino | 3 | 5.1 % |
| | Femenino | 11 | 18.6 % |
| Mayor 15 % | Masculino | 1 | 1.7 % |
| | Femenino | 1 | 1.7 % |
| Total | | 60 | 100% |



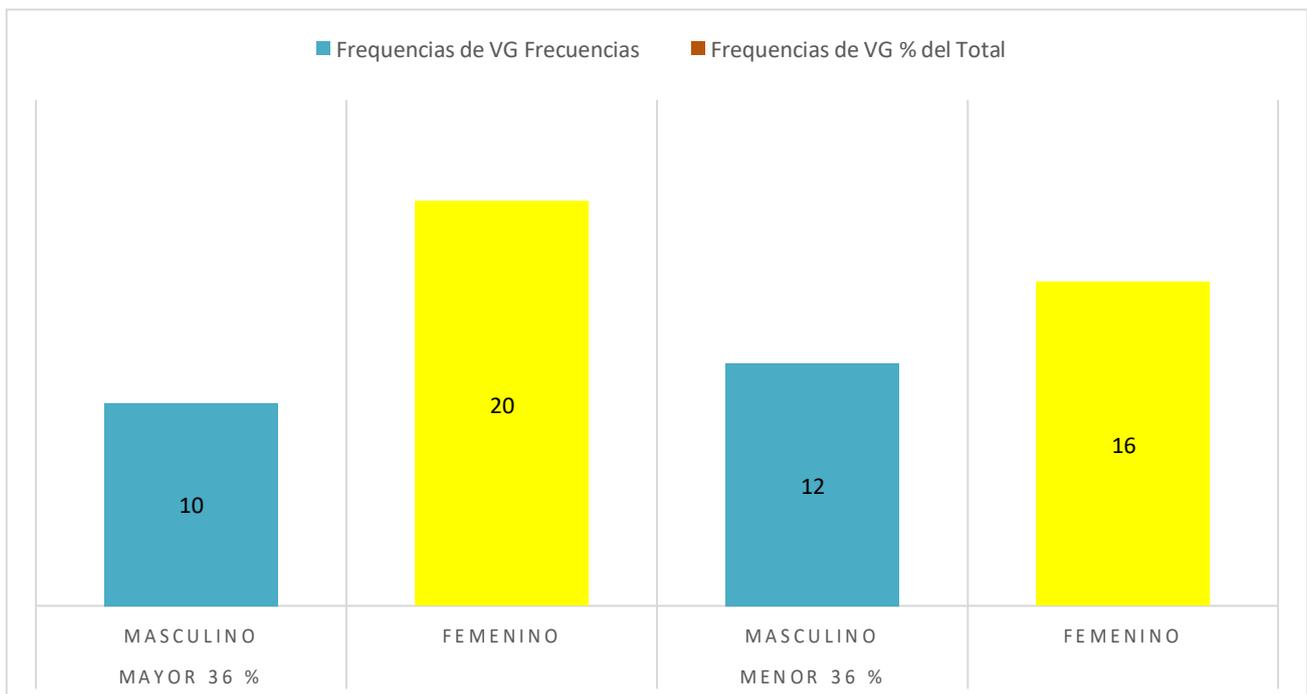
Cuadro 10. Distribución según el porcentaje de hipoglucemia

| Porcentaje de Hipoglucemia | Sexo | Frecuencias | % del Total |
|----------------------------|-----------|-------------|-------------|
| Nivel 1 | Masculino | 2 | 3.4 % |
| | Femenino | 4 | 6.8 % |
| Nivel 2 | Masculino | 14 | 23.7 % |
| | Femenino | 21 | 35.6 % |
| Desconocido | Masculino | 6 | 10.2 % |
| | Femenino | 12 | 20.3 % |
| Total | | 60 | 100% |



Cuadro 11. Distribución según la variabilidad glucémica

| Variabilidad glucémica | Sexo | Frecuencias | % del Total |
|------------------------|-----------|-------------|-------------|
| Mayor 36 % | Masculino | 10 | 17.2 % |
| | Femenino | 20 | 34.5 % |
| Menor 36 % | Masculino | 12 | 20.7 % |
| | Femenino | 16 | 27.6 % |
| Total | | 60 | 100% |



Cuadro 13- Resumen de datos sociodemográficos de la población en estudio.

Descriptivas

| | Sexo | Edad | Zona | Escolaridad | Tipos de DM | Tiempo dx | Tratamientos | TIR | HbA1c | % Hipogluc | VG |
|-------------------------|-----------|-------|-------|-------------|-------------|-----------|--------------|-------|-------|------------|-------|
| N | Masculino | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 |
| | Femenino | 37 | 37 | 37 | 37 | 37 | 37 | 37 | 37 | 37 | 36 |
| Perdidos | Masculino | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Femenino | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Media | Masculino | 5.05 | 1.50 | 2.95 | 1.77 | 1.77 | 2.77 | 1.55 | 1.23 | 2.18 | 1.55 |
| | Femenino | 4.14 | 1.30 | 3.00 | 1.84 | 1.46 | 2.14 | 1.57 | 1.35 | 2.22 | 1.44 |
| Mediana | Masculino | 6.00 | 1.50 | 3.00 | 2.00 | 2.00 | 3.00 | 2.00 | 1.00 | 2.00 | 2.00 |
| | Femenino | 4 | 1 | 3 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1.00 |
| Desviación estándar | Masculino | 2.10 | 0.512 | 1.43 | 0.429 | 0.752 | 1.27 | 0.510 | 0.528 | 0.588 | 0.510 |
| | Femenino | 1.58 | 0.463 | 0.913 | 0.727 | 0.691 | 1.00 | 0.502 | 0.538 | 0.630 | 0.504 |
| Mínimo | Masculino | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | Femenino | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Máximo | Masculino | 7 | 2 | 5 | 2 | 3 | 4 | 2 | 3 | 3 | 2 |
| | Femenino | 7 | 2 | 5 | 4 | 3 | 4 | 2 | 3 | 3 | 2 |
| W de Shapiro-Wilk | Masculino | 0.831 | 0.640 | 0.887 | 0.522 | 0.796 | 0.783 | 0.637 | 0.496 | 0.754 | 0.637 |
| | Femenino | 0.895 | 0.575 | 0.870 | 0.721 | 0.669 | 0.845 | 0.631 | 0.637 | 0.774 | 0.633 |
| Valor p de Shapiro-Wilk | Masculino | 0.002 | <.001 | 0.016 | <.001 | <.001 | <.001 | <.001 | <.001 | <.001 | <.001 |
| | Femenino | 0.002 | <.001 | <.001 | <.001 | <.001 | <.001 | <.001 | <.001 | <.001 | <.001 |

Cuadro 14- Matriz de correlaciones entre hemoglobina glicosilada, tiempo en rango y variabilidad glucémica en pacientes diabéticos con monitorización flash de glucosa.

Matriz de Correlaciones

| | | Edad | TIR | HbA1c | Tratamientos | VG | Niveles de hipoglucemia | Sexo | Tipos de DM | Tiempo dx |
|-------------------------|-----------------|-----------|------------|----------|--------------|------------|-------------------------|--------|-------------|-----------|
| Edad | Rho de Spearman | — | | | | | | | | |
| | gl | — | | | | | | | | |
| | valor p | — | | | | | | | | |
| TIR | Rho de Spearman | 0.088 | — | | | | | | | |
| | gl | 57 | — | | | | | | | |
| | valor p | 0.509 | — | | | | | | | |
| HbA1c | Rho de Spearman | -0.212 | -0.519 *** | — | | | | | | |
| | gl | 57 | 57 | — | | | | | | |
| | valor p | 0.107 | <.001 | — | | | | | | |
| Tratamientos | Rho de Spearman | 0.317 * | 0.143 | -0.261 * | — | | | | | |
| | gl | 57 | 57 | 57 | — | | | | | |
| | valor p | 0.014 | 0.280 | 0.046 | — | | | | | |
| VG | Rho de Spearman | -0.240 | -0.401 ** | 0.061 | -0.201 | — | | | | |
| | gl | 57 | 57 | 57 | 57 | — | | | | |
| | valor p | 0.067 | 0.002 | 0.647 | 0.127 | — | | | | |
| Niveles de hipoglucemia | Rho de Spearman | -0.242 | -0.173 | -0.026 | -0.214 | 0.681 *** | — | | | |
| | gl | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | — | | | |
| | valor p | 0.065 | 0.191 | 0.845 | 0.104 | <.001 | — | | | |
| Sexo | Rho de Spearman | -0.251 | 0.016 | 0.144 | -0.249 | 0.054 | 0.091 | — | | |
| | gl | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | — | | |
| | valor p | 0.055 | 0.901 | 0.278 | 0.058 | 0.687 | 0.495 | — | | |
| Tipos de DM | Rho de Spearman | 0.501 *** | 0.319 * | -0.142 | 0.138 | -0.425 *** | -0.381 ** | -0.008 | — | |
| | gl | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | — | |
| | valor p | <.001 | 0.014 | 0.283 | 0.297 | <.001 | 0.003 | 0.955 | — | |
| Tiempo dx | Rho de Spearman | 0.520 *** | -0.101 | -0.181 | 0.052 | 0.063 | 0.026 | -0.225 | 0.084 | — |
| | gl | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | — |
| | valor p | <.001 | 0.447 | 0.171 | 0.695 | 0.638 | 0.845 | 0.086 | 0.525 | — |

Nota. * p < .05, ** p < .01, *** p < .001

Capítulo V Discusión

5.1 Discusión

Se realizó un estudio observacional analítico subclínico con recolección de información de forma retrospectiva sobre la relación entre hemoglobina glicosilada, tiempo en rango y variabilidad glucémica en pacientes diabéticos, en los cuales logramos la revisión de 60 expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión con la utilización de la monitorización flash de glucosa en el Hospital Escuela Dr. Abraham Hazory Bahles en el periodo Enero-Mayo 2023.

Se evidencio que los pacientes que acudieron a consulta procedían con más frecuencia de la zona urbana con un 44.1% en el sexo femenino y la edad con mayor frecuencia entre 21- 30 años y pacientes > 61 años, con una escolaridad mayor de secundaria completa con un porcentaje 10% en el sexo masculino y 32.2% en el sexo femenino, el tipo de diabetes más frecuente fue la diabetes mellitus tipo 2 con un 40%.

Existe una relación negativa entre el valor de hemoglobina glicosilada y el tiempo en rango ($\rho = -0.519$, $P < 0.001$), a mayor tiempo en rango menor hemoglobina glicosilada, donde de igual forma en el estudio realizado en el año 2020 por Gonzalo Díaz-Soto, M. Pilar Bahillo-Curienes, Rebeca Jimenez, María de la O. Nieto, Emilia Gómez, Beatriz Torres, Juan José López Gómez, Daniel de Luis, acerca de relación entre hemoglobina glicosilada, tiempo en rango y variabilidad glucémica en una cohorte de pacientes pediátricos y adultos con diabetes tipo 1 con monitorización flash de glucosa, se evidencio una relación fuerte negativa entre el tiempo en rango y la hemoglobina glicosilada ($R = -0,746$; $R^2 = 0,557$; $p < 0,001$), concluyendo que a mayor porcentaje de tiempo en rango menor niveles de hemoglobina glicosilada.

De la misma manera obtuvimos una relación negativa significativa entre la variabilidad glucémica y el TIR ($\rho = -0.401$, $p < 0,001$) algo que se evidencio en el estudio citado anteriormente, evidenciando una relación entre los pacientes con mayor porcentaje de tiempo en rango y menor índice de variabilidad glucémica ($CV > 36\%$) ($R = -0,703$; $R^2 = 0,551$); $p < 0,001$), teniendo una relación indirectamente proporcional.

Se evidencio una relación muy significativa entre los niveles de hipoglucemia y variabilidad glucémica ($\rho = 0.681$, $p < 0,001$), explicando que a mayor porcentaje de variabilidad glucémica, mayor riesgo de presentar episodios de hipoglucemia.

Este estudio demostró una relación entre la diabetes mellitus tipo 1 y la variabilidad glucémica ($\rho = -0.425$, $p < 0,001$), demostrando que el porcentaje de variabilidad glucémica fue mayor en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Capítulo VI Recomendaciones

6.1 Recomendaciones

Después de haber realizado esta investigación proponemos las siguientes recomendaciones con el objetivo de mejorar el control metabólico de los pacientes con diabetes mellitus.

- Recomendamos al personal de salud prescribir a todo paciente que curse con diabetes mellitus en cualquiera de sus tipos, la utilización del monitoreo continuo de glucosa para poder obtener valores como el tiempo en rango el cual permite tener mejores resultados en el control metabólico de los pacientes, además de documentarse sobre el funcionamiento, lectura e interpretación de los datos arrojados por el monitoreo continuo de glucosa para poder brindar mejor servicio a favor de nuestros pacientes.
- Recomendamos al Ministerio de Salud Pública estrategias que permiten a los pacientes obtener con mayor facilidad este tipo de herramienta, la cual en ocasiones puede ser inalcanzable para algunos pacientes en términos económicos.
- Planteamos al personal de salud el uso complementario de la HbA1c para seguimiento a largo plazo de control metabólico de los pacientes adjunto del perfil ambulatorio de glucosa, ya que no todos los pacientes pueden tener de forma interrumpida el monitoreo continuo de glucosa, de igual forma hacemos un llamado a vencer la inercia terapéutica con una adecuada intervención en aquellos pacientes que muestren porcentajes elevados de variabilidad glucémica lo cual se vería reflejado en los objetivos de control metabólico.
- Recomendamos a todos los pacientes diabéticos luego de que el personal de salud haya realizado una intervención terapéutica, que tengan una adecuada adherencia al tratamiento para obtener resultados como disminución de porcentaje de variabilidad glucémica para ayudar a mejorar su calidad de vida y reducir el riesgo de desarrollo de complicación micro y macro vasculares.

- Recomendamos al Instituto Nacional de Diabetes Endocrinología y Nutrición (INDEN), protocolizar la prescripción del monitoreo continuo de glucosa como parte integral de la consulta de diabetes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rojas DE. Definición, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus. Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. 2012 Oct; vol.10(supl.).
2. AC FMDD. el Atlas de la IDF, Estadísticas en el mundo. FEDERACIÓN MEXICANA DE DIABETES AC. 2022 Marzo ; 10th edicion.
3. Muñoz OM. VARIABILIDAD GLUCÉMICA DETERMINADA POR MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA Y SU APLICACIÓN CLÍNICA. Tesis Doctoral. Bogota: Pontificia Universidad Javeriana, Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística; 2018.
4. AVILA AH. NORMA Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. SEGOB, Diario Oficial de la Federación. 2010 oct.
5. Galvis NP. Variabilidad Glicémica y su Impacto Cardiovascular y Renal. IT Medical Team. 2020 November 27; Volume 16(6).
6. Endocrinología DTSMU. Diabetes, variabilidad glucémica y tiempo en rango. + Cerca, Diabetes sin limites. 2016 March.
7. Dr. Andrés Reyes J DGUA. Hemoglobina glucosilada A1C como parámetro de control metabólico en pacientes con diabetes mellitus. SciELO: Scientific Electronic Library Onlin. Cuadernos Hospital de Clínicas. 2008; vol.53 (no.2).
8. Gonzalo Díaz-Sotoa MPBCRJMdIONEGBTJJLGDdL. Relación entre hemoglobina glucosilada, tiempo en rango y variabilidad glucémica en una cohorte de pacientes pediátricos y adultos con diabetes tipo 1 con monitorización flash de glucosa. Endocrinología, Diabetes y Nutrición. 2021 Agosto-Septiembre; Vol. 68.(Núm. 7.).
9. Alarcón PP. Correlación entre parámetros glucométricos de la monitorización continua flash y la hemoglobina glucosilada. Experiencia en vida real en Asturias. Endocrinología, Diabetes y Nutrición. 2022, August–September; Volume 69(Issue 7): p. Pages 493-499.
10. A. Lameijer MJFbMAEcRJSbHJGBdePRvD. Determinants of HbA1c reduction with FreeStyle Libre flash glucose monitoring (FLARE-NL 5). Journal of Clinical & Translational Endocrinology. 2020 December; Volume 22, (100237).
11. Rebeca Jiménez-Sahagúna EGHGDSMdIOnDlMMSISdASBTTJJLGEDGAOB. Impacto del inicio de la monitorización flash de glucosa en la calidad de vida y en los parámetros de control glucémico de pacientes adultos con diabetes tipo 1. Endocrinología, Diabetes y Nutrición. 2022 Mayo; Vol. 69.(Núm. 5.): p. páginas 345-353.

12. M. Jordán-Domingo JAGOMCLP,AIIGAATDSA. Efecto de la variabilidad glucémica intrahospitalaria en la mortalidad de los pacientes con diabetes. *Revista Clínica Española*. 2021 June–July; Volume 221(Issue 6): p. Pages 323-330.
13. Tratado de diabetes mellitus. ; 2daª edicion.
14. Association AD. Estándares de atención en diabetes: Guía 2023 para atención primaria. *INTRAMED*. 2023; 41(1).
15. Bracho-Nava M, Stepenka-Alvarez V, Sindas-Villasmil M, Rivas de Casal Y, Bozo de González M, Duran-Mojica.. HEMOGLOBINA GLICOSILADA O HEMOGLOBINA GLICADA, ¿CUÁL DE LAS DOS? SABER. *Revista Multidisciplinaria del Consejo de Investigación de la Universidad de Oriente*. 2015 octubre-diciembre; vol. 27(núm. 4,): p. pp. 521-529.
16. JS K. Glycemic variability: A strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2008; 36(11).
17. Susana Salzberg* JAGLSGdLMALEFXEJEVMMJR. Guías de diagnóstico y tratamiento de diabetes gestacional. . revista ALAD, Asociación Latinoamericana de Diabetes. 2016; Vol 6: p. pp:155-69.
18. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes—2022 Abridged for Primary Care Providers. *Cinical Diabetes*. 2022 May ; Volume 40(Issue 1).
19. José Víctor Calderón Salinas EGMRMAQE. Estrés oxidativo y diabetes mellitus. *REB. Revista de educación bioquímica*. 2013 jun. ; vol.32 (no.2).
20. Dra. Kattyuska Valero DDMDMTR,DGRDRCDRC. Complicaciones microvasculares de la diabetes. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*. 2012 oct. ; vol.10(supl.1).
21. Jorge Rico-Fontalvo RDANPGdVLM,EAFPCMRMSMAORMCBalUG. Variabilidad Glicémica y su Impacto Cardiovascular y Renal. *iMedPub Journals*. 2020; Vol. 16 (No. 6:14).
22. Ortega ÓLdB. TIEMPO EN RANGO TIR; LAS SIGLAS DE MODA EN DIABETES. Reflexiones de un Jedi azucarado. *NOTICIAS, TECNOLOGÍA, NOVEDADES Y EXPERIENCIAS EN DIABETES*. 2019 julio 3.
23. Dr. Jesús Isea DJLVDCIPN,DJRGM. Complicaciones macrovasculares de la diabetes mellitus: cardíacas, vasculocerebrales y enfermedad arterial periférica. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*. 2012 oct.; vol.10(supl.1).
24. Guillermo De´Marziani AEE. HEMOGLOBINA GLICADA (HbA1c). UTILIDAD Y LIMITACIONES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. *Rev Nefrol Dial Traspl. Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial (CEREHA)*.. 2018; 38((1)): p. 65-83.
25. Dr. Andrés Reyes J DGUA. Hemoglobina glucosilada A1C como parámetro de control metabólico en pacientes con diabetes mellitus. *SciElo. Cuadernos Hospital de Clínicas*. 2018; vol.53(no.2).

26. León E. Litwak ,NRCADLAGCMAPLRGRGRMLRSLTJECG. Monitoreo continuo de glucosa: indicaciones, interpretación de datos y toma de decisiones terapéuticas. Recomendaciones de expertos. Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes. 2020 Septiembre-diciembre; Vol. 54(Nº 3): p. 140-154.
27. Fernando J Lavalle-González CAFOFCEMRAEYRNDIGHAMRMRNFHPAV. Recomendaciones del uso de monitoreo continuo y evaluación de la variabilidad glucémica en diabetes. Med Int Méx. 2020 marzo-abril; 36(2): p. 185-198.
28. Gómez MD. ¿Qué podemos esperar del control de la variabilidad glucémica? Elsevier, Revista Avances en Diabetología. 2014 Mayo-Junio; Vol. 30. (Núm. 3.).

Anexo.1 Formulario para recolección de datos

➤ Edad

- 0 – 10 años _____
- 11 – 20 años _____
- 21 – 30 años _____
- 31 - 40 años _____
- 41 – 50 años _____
- 51 – 60 años _____
- > 61 años _____

➤ Sexo

- Masculino _____
- Femenino _____

➤ Zona

- Zona urbana
- Zona rural

➤ Escolaridad

- Primaria completa _____
- Primaria incompleta _____
- Secundaria completa _____
- Secundaria incompleta _____
- Universitario _____

➤ Tipo de diabetes

- Dm1 _____
- Dm2 _____
- Diabetes gestacional _____
- Diabetes pregestacional _____

➤ Tiempo de diagnóstico de la diabetes

- <10 años _____
- 10 a 20 años _____
- >20 años _____

➤ Tratamientos

- Insulinas Humana _____
- Análogos de insulina _____
- ADO _____

- Mixto /combinado_____

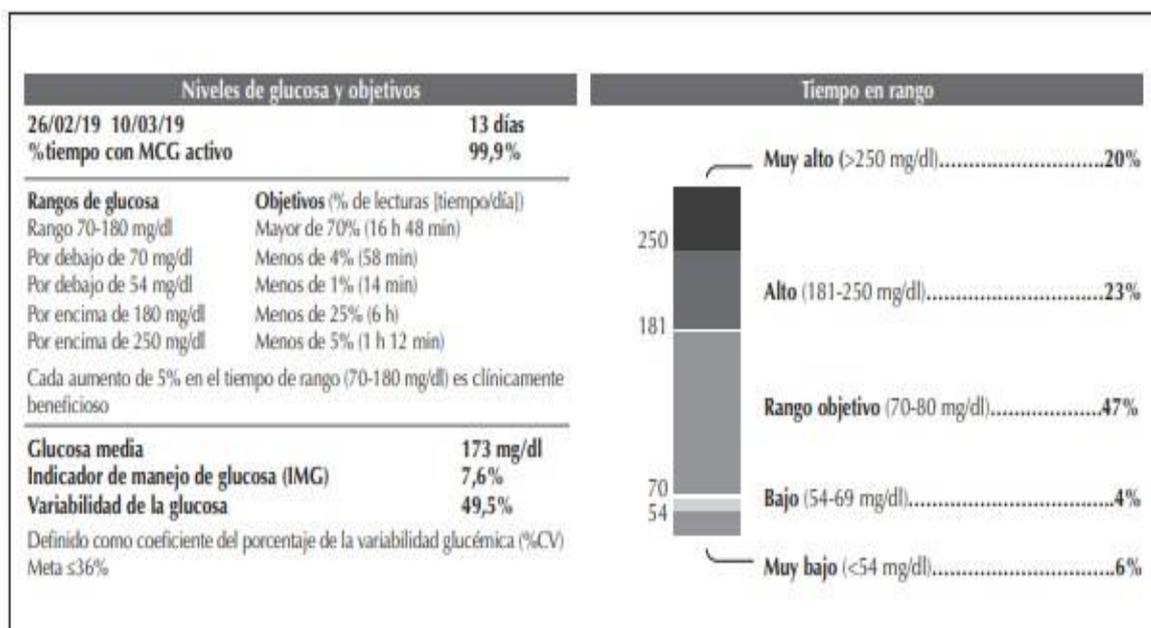
- Tiempo en rango
 - TIR <70%_____
 - TIR >70%_____

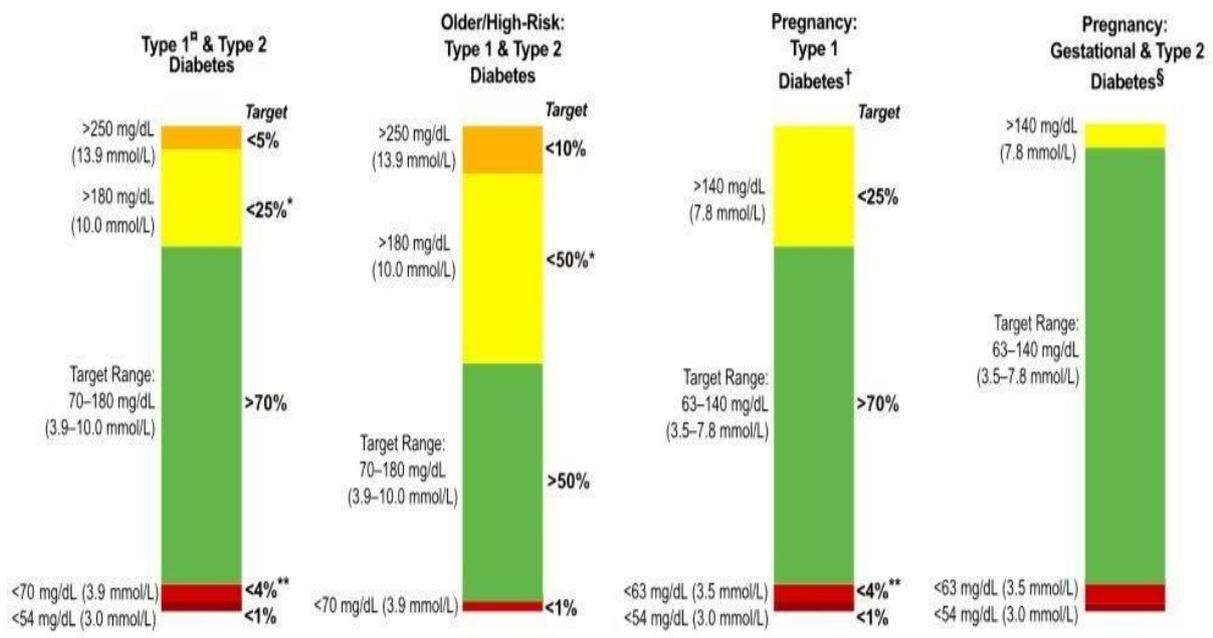
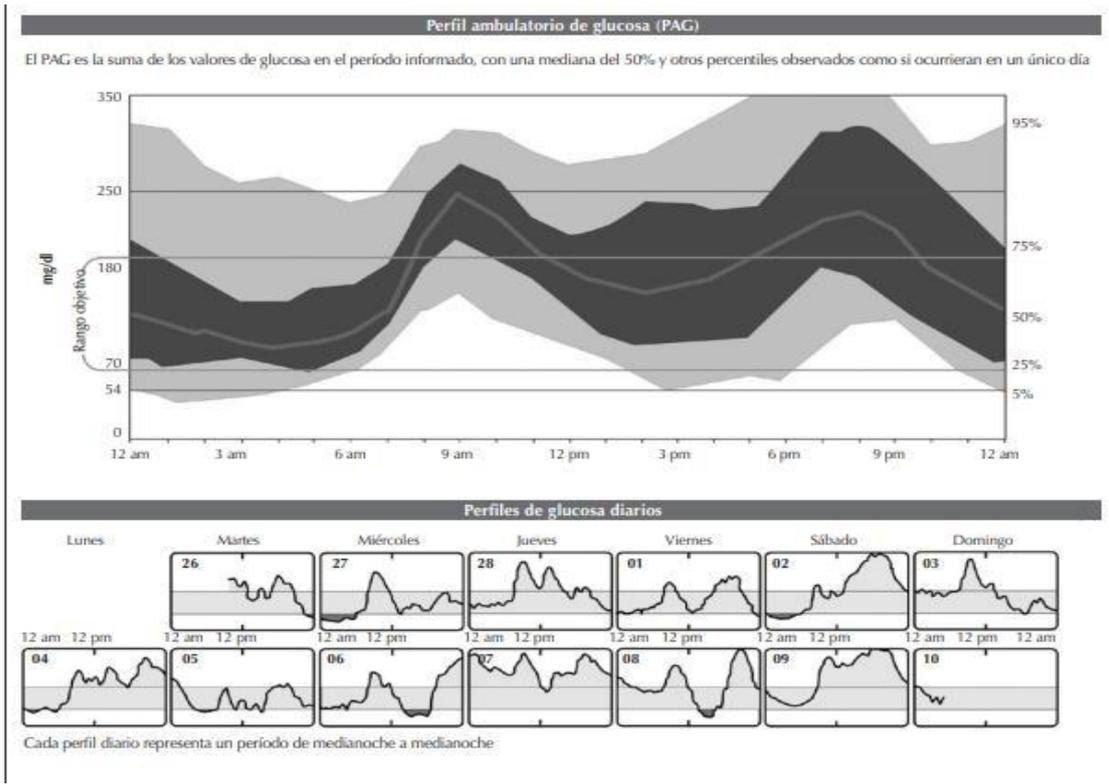
- Hba1c
 - < 7 %_____
 - 7 a 14%_____
 - > 15%_____

- Porcentaje de hipoglucemia
 - Hipoglucemia nivel 1_____
 - Hipoglucemia nivel 2_____

- Variabilidad glucémica
 - < 36%_____
 - > 36%_____

Anexo. 2 Monitoreo continuo de glucosa





^a For age <25 yr., if the A1C goal is 7.5%, then set TIR target to approximately 60%. (See *Clinical Applications of Time in Ranges* section in the text for additional information regarding target goal setting in pediatric management.)

[†] Percentages of time in ranges are based on limited evidence. More research is needed.

[§] Percentages of time in ranges have not been included because there is very limited evidence in this area. More research is needed. Please see *Pregnancy* section in text for more considerations on targets for these groups.

* Includes percentage of values >250 mg/dL (13.9 mmol/L).

** Includes percentage of values <54 mg/dL (3.0 mmol/L).

Anexo.3 Cronograma

| | Noviembre | Diciembre | Enero | Febrero | Marzo | Abril | Mayo | Junio |
|---|------------------|------------------|--------------|----------------|--------------|--------------|-------------|--------------|
| | 2022 | 2022 | 2023 | 2023 | 2023 | 2023 | 2023 | 2023 |
| Selección de tema | | | | | | | | |
| Solicitud de aprobación a consejo de enseñanza INDEN | | | | | | | | |
| Curso de metodología de la investigación | | | | | | | | |
| Examen de ética Universidad Iberoamericana | | | | | | | | |
| Aprobación comité de ética | | | | | | | | |
| Recolección de datos | | | | | | | | |
| Análisis y tabulación | | | | | | | | |
| Entrega de tesis | | | | | | | | |

Anexo. 4 Consentimiento Informado

Manifiesto que he leído y entendido la hoja de información que se me ha entregado, que he hecho las preguntas que me surgieron sobre el proyecto y que he recibido información suficiente sobre el mismo.

Comprendo que mi participación es totalmente voluntaria, que puedo retirarme del estudio cuando quiera sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el Proyecto de Investigación titulado la relación entre hemoglobina glucosilada, tiempo en rango y variabilidad glucémica en pacientes diabéticos con monitorización flash de glucosa del Hospital Escuela Dr. Abraham Hazory Bahles en el periodo Enero-Mayo 2023.

He sido también informado/a de que mis datos personales serán protegidos. Tomando ello en consideración, OTORGO mi CONSENTIMIENTO para cubrir los objetivos especificados en el proyecto.

Hoja de evaluación final de tesis de postgrado

Sustentantes

Dra. Ambar Cesarina Castro Muñoz

Dra. Rosmery Corporan Mercedes

Asesores

Dra. Elizabeth Cuevas M. A.

Dra. María Luisa Hernández M.A.

Dr. Ángel Campusano

Jurado
