

Tecnología en Endocrinología

Tiempos, conceptos e implementación

Alex Ramírez Rincón
Editor



**Asociación Colombiana
de Endocrinología,
Diabetes y Metabolismo**
Fundada en 1950



Una publicación de:

**Asociación Colombiana
de Endocrinología,
Diabetes y Metabolismo**
Fundada en 1950



Abbott

Recomendaciones elaboradas con el apoyo financiero de Abbott; estas reflejan las posiciones de los autores y no las de la compañía patrocinadora.

Tecnología en Endocrinología: tiempos, conceptos e implementación



**Asociación Colombiana
de Endocrinología,
Diabetes y Metabolismo**
Fundada en 1950

Tecnología en Endocrinología: Tiempos, conceptos e implementación

Propósito. La ciencia aplicada, una de las aristas definitorias de la tecnología, ha tenido un acercamiento a la medicina desde su aurora; dicho aspecto llega a lo más profundo de la Endocrinología. El presente texto tiene por objetivo denotar conceptos de aproximación, para así describir la implementación práctica del tándem entre tecnología y Endocrinología en los diferentes tiempos que lo han acompañado.

Contenidos. Se empieza con algunos elementos históricos puntuales de encuentro entre la tecnología y la Endocrinología. Posteriormente, se introduce un concepto de vibrante vigencia: el tiempo en rango como métrica del control glucémico en la actualidad. Se reconoce el rol protagónico del monitoreo continuo de glucosa en la diabetes, al igual que se exploran sus potenciales usos. En el cuarto capítulo se hace un alto en el camino para comprender la intermediación entre la matemática y la Endocrinología. En los dos últimos capítulos se hace una inmersión al mundo de los ecosistemas digitales, a través del camino de la inteligencia artificial y recursos funcionales como las apps.

Conclusiones. El apasionante mundo de la tecnología nos seduce cada vez más en los diferentes ámbitos; su relación con la Endocrinología es y será en el tiempo de una contundencia irrefutable. De esta manera, se ofrece una invitación abierta a vivir los procesos venideros de dicha fusión conceptual.

Palabras clave: tecnología, Endocrinología, hormona, modelos matemáticos, monitoreo continuo de glucosa, inteligencia artificial, apps, ecosistema digital.

Technology in Endocrinology: Stages, Concepts and Implementation

Purpose. As one of the defining edges of technology, applied science has had an approach to medicine since its dawn, having a significant influence on Endocrinology. The present text aims to denote concepts of approximation, in order to describe the practical implementation of the tandem between technology and Endocrinology.

Overview. We begin with some specific historical elements regarding the encounter between technology and Endocrinology. Subsequently, we introduce a concept of vibrant validity: time in range as a metric of glycemic control today. We highlight the leading role of continuous glucose monitoring in diabetes, and we explore its potential uses. In the fourth chapter, we make a stop to understand the immediacy between mathematics and Endocrinology. In the last two chapters, we immerse ourselves into the world of digital ecosystems, through the path of artificial intelligence and functional resources such as apps.

Contribution. The exciting world of technology seduces us more and more in different areas; its relationship with Endocrinology is and will be in time of an irrefutable forcefulness. In this way, we extend an invitation to experience the coming processes of said conceptual fusion.

Keywords. technology, Endocrinology, hormone, mathematical models, continuous glucose monitoring, artificial intelligence, apps, digital ecosystem.

Cómo citar:

Ramírez-Rincón A, Tovar-Cortés H, Builes-Montaña CE, Gómez Medina AM, Marín Sánchez A, Henao Carrillo DC, Matallana Rhoades AM, Botero- Arango JF, Cure Cure CA, Guzmán Gómez GE, Fériz Bonelo K, Vallejo González S. Tecnología en Endocrinología: tiempos, conceptos e implementación. *Rev. Colomb. Endocrinol. Diabet. Metab.* 2021 Nov 12. 8(1): 1-120. <https://doi.org/10.53853/encr.8.1.702>

Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo

Tecnología en Endocrinología: tiempos, conceptos e implementación / Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo; Alex Ramírez Rincon, editor. – Colombia: Entrelibros, 2021. 121 páginas.

ISBN (impreso) 978-958-53762-0-5

ISBN (digital) 978-958-53762-1-2

1. Endocrinología – Glándulas Endocrinas | 2. Endocrinología – Tecnología – Diagnóstico por Imagen | 3. Diabetes Mellitus – Tecnología Médica | 4. Diagnostico – Métodos de Simulación – Pronostico Medico – Modelos Matemáticos | 5. Aprendizaje Automático (Inteligencia Artificial) | 6. Hipoglucemia | 7. Diabetes pediátrica | 8. Monitoreo de la Glicemia – Glicemia-Análisis | 9. Metabolismo – Gluconeogénesis | 10. Terapéutica – Telemedicina

1. Enfermedades del sistema endocrino | 2. Endocrinología – Anatomía e Histología | 3. Endocrinología – Diagnostico | 4. Diagnostico – Estadísticas y Datos Numéricos | 5. metabolismo – Clasificación – Análisis.

616.4075 AS837

SCDD 23

Catalogación en la fuente — Entrelibros.

Noviembre de 2021

Cite como:

Ramírez-Rincón A, editor. Tecnología en Endocrinología: tiempos, conceptos e implementación. Bogotá: Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. 2021.

Tecnología en Endocrinología tiempos, conceptos e implementación

©Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo

Bogotá, noviembre de 2021

©Alex Ramírez Rincón, editor

©Alex Ramírez Rincón, Henry Tovar Cortes, Carlos Esteban Builes Montaña, Ana María Gómez Medina, Alejandro Marín Sánchez, Diana Cristina Henao Carrillo, Audrey Mary Matallana Rhoades, José Fernando Botero Arango, Carlos Alberto Cure Cure, Guillermo Edinson Guzmán Gómez, Karen Férez Bonelo, Santiago Vallejo González.

ISBN (impreso): 978-958-53762-0-5

ISBN (digital): 978-958-53762-1-2

Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo

E-ISSN: 2805-5853 | L-ISSN: 2389-9786

DOI (digital object identifier): <https://doi.org/10.53853/encr.8.1.702>

Coordinación editorial

Natalia Andrea Arcila Murcia

Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo

Manfred Acero Gómez

Entrelibros

Producción editorial

Corrección de estilo: Osmar Peña

Diseño y composición: Julián Arcila-Forero

Portada: Juan Sebastián Salamanca Nossa

Entrelibros

www.entrelibros.co

Impreso en Bogotá, Colombia. Depósito legal según el Decreto 460 de 1995.

La Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo se adhiere a la filosofía del acceso abierto y permite libremente la consulta, descarga, reproducción o enlace para uso de sus contenidos, bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



Contenido

Prefacio Alex Ramirez Rincón	VI
Desde los albores a la actualidad. Hitos de los desarrollos tecnológicos en Endocrinología Alex Ramirez Rincón • Henry Tovar Cortes • Carlos Esteban Builes Montaña	1
Tiempo en rango: del concepto a la implementación Ana María Gómez Medina • Alejandro Marín Sánchez • Diana Henao Carillo	17
Tecnología en enfermedad disglucémica: monitoreo continuo de glucosa más allá de la diabetes Alejandro Marín Sánchez • Audrey Mary Matallana Rhoades	42
Modelado matemático y Endocrinología Carlos Builes Montaña • Alex Ramírez Rincón • José Botero Arango	69
Inteligencia artificial: una nueva dimensión en Endocrinología Carlos Alberto Cure Cure • Guillermo Edinson Guzmán Gómez	87
Apps en Endocrinología: del universo a la individualidad Karen Fériz Bonelo • Santiago Vallejo González	105

Prefacio

La presente separata es producto del esfuerzo mancomunado de líderes de opinión sobre cómo la tecnología se aplica en nuestra subespecialidad. Tiene una meticulosa selección de temas con el único propósito de motivar al lector a sumergirse en un universo apasionante y de vibrante vigencia.

El primer capítulo hace un ligero trasegar por algunos de los hitos más importantes de la tecnología, en el marco de la Endocrinología, con matices que resaltan cómo su influencia va más allá del marco terapéutico y se reconoce su rol protagónico en la consolidación de la Endocrinología como una subespecialidad de la medicina interna. A modo de cierre, el capítulo hace una aproximación pragmática al mundo del monitoreo continuo de glucosa.

En el segundo capítulo los autores reconocen la evolución de las métricas de glucemia hasta consolidar el «tiempo en rango» como una de las nuevas y más relevantes medidas a considerar en el espectro del control glucémico; todo esto, sin desconocer al valor de la «HbA1c» pero resaltando la potencial complementariedad de estos dos parámetros.

En el tercer capítulo, de manera magistral, se muestra cómo se rompen las fronteras del uso práctico del monitoreo continuo de glucosa, se exploran los mundos más allá de diabetes como entidad específica y se abordan patologías que seguramente fortalecerán la evidencia en años venideros.

La prosa del cuarto capítulo nos demuestra cuán cercanos están el mundo de la matemática y el mundo de la Endocrinología que, aparentemente, son segmentos disímiles del pensamiento, pero si se miran con cuidado, terminan siendo sorprendentemente sinérgicos. Esa sinergia permite comprender el comportamiento de las variables biológicas y su profundo misterio e invita a que el lector se sumerja en el mundo conceptual del modelado matemático.

El quinto capítulo nos traslada hacia una nueva dimensión: la inteligencia artificial. Aquí los autores destacan cómo la medicina moderna da apertura a una herramienta técnica e ingenieril que penetra en diferentes alas del pensamiento y reconocen su incorporación práctica en la Endocrinología. El capítulo nos deja un ambiente de gran expectativa por la consolidación de la inteligencia artificial en las próximas décadas.

Finalmente, en el sexto capítulo, nuestros dos últimos autores, embebidos en una constelación de *apps* en Endocrinología, dan una mirada refrescante sobre un mundo de oportunidades para seleccionar y usar dichos recursos tecnológicos, en el ámbito de un ecosistema digital.

Como el lector ha podido percibir, esta es una somera aproximación a los capítulos que tendrá la posibilidad de disfrutar. Nos queda por delante todo un camino de maduración conceptual y de consolidación en el tiempo, para seguir avanzando en el proceso de implementación tecnológica en nuestro campo.

Alex Ramírez-Rincón

Editor

Tecnología en Endocrinología: tiempos, conceptos e implementación

Coordinador del Comité de Tecnología Innovación y Desarrollo en Endocrinología

Capítulo 1

Desde los albores a la actualidad

Hitos de los desarrollos tecnológicos en Endocrinología

Alex Ramirez-Rincón 

<https://orcid.org/0000-0002-3925-6201>

Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana
Endocrinólogo, Clínica Integral de Diabetes (CLID)
Coordinador del Comité de Tecnología Innovación y Desarrollo en Endocrinología
Miembro de Número de la Asociación Colombiana de Endocrinología

Henry Tovar-Cortes

<https://orcid.org/0000-0003-0591-2562>

Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud
Endocrinólogo, Estudios e Inversiones Médicas S.A. (ESIMED)
Presidente de la Asociación Colombiana de Endocrinología

Carlos Esteban Builes-Montaño

<https://orcid.org/0000-0002-2418-6159>

Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia
Endocrinólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe
Comité de Tecnología, Innovación y Desarrollo en Endocrinología Miembro de Número de la Asociación Colombiana de Endocrinología

 **Autor de correspondencia:** Alex Ramirez-Rincón, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana (UPB), calle 78b # 72a-159, Medellín, Colombia.
Correo-e: alexramirezrincon@gmail.com

Desde los albores a la actualidad

Hitos de los desarrollos tecnológicos en Endocrinología

Alex Ramirez-Rincón , Henry Tovar-Cortés  y Carlos Esteban Builes-Montaña 

Resumen

Propósito. La tecnología, en su actual esplendor, ha permeado todas las esferas de nuestra vida cotidiana; el ejercicio clínico no se escapa a dicho proceso. En este capítulo, se reconoce que la tecnología es un agente de cambio histórico y social, con un impacto innegable en la salud; sus progresos permitieron la comprensión de sucesos patológicos, métodos diagnósticos y blancos terapéuticos. La definición del término de tecnología permite hacer una disección de su concepto más allá del puritanismo de los dispositivos y ampliar sus horizontes a diferentes campos de la medicina. La Endocrinología, como subespecialidad médica, se consolidó gracias a los avances propios de la tecnología en los diferentes niveles.

Contenidos. En el presente capítulo trasegamos desde el concepto fundamental de hormona, sus mediciones objetivas y algunos de los hitos históricos más importantes, hasta llegar a la contemporaneidad y a la mención de procesos tecnológicos de vanguardia, como el monitoreo continuo de glucosa y su articulación con ecosistemas digitales.

Conclusiones. Esta perspectiva histórica de la tecnología, desde la Endocrinología, ofrece una óptica global del proceso evolutivo que nos lleva a la actualidad, con la oportunidad de explorar, en futuros textos, algunos temas específicos más en profundidad.

Palabras clave: tecnología, diabetes, hormona, monitoreo continuo de glucosa, ecosistema digital.

Introducción

«La ciencia y la tecnología revolucionan nuestras vidas, pero la memoria, la tradición y el mito cercan nuestra respuesta»

Arthur Schlesinger

En este preciso momento, sin mediación alguna de voluntad, todos estamos inmersos de manera directa o indirecta en un ecosistema digital que nos atrae fervorosamente al concepto de tecnología; basta con dar una mirada provista de cautela y matiz

crítico para encontrar esos múltiples nexos que nos unen a la era digital. Si bien dicho concepto nos pone de cara a elementos tecnológicos tangibles, debemos aproximarnos a una definición para acercarnos, de manera más precisa, a lo que es la tecnología. Esta se reconoce como el conjunto de conceptos y conocimientos científicos que permiten lograr un objetivo específico y que, la mayoría de las veces, es compatible con la solución de un problema planteado, generando el aprovechamiento práctico

de un conocimiento científico (1, 2). Sin embargo, una definición de este tipo supone una transmisión cognitiva unidireccional entre ciencia y tecnología. En otras palabras, la tecnología parecería ser ciencia aplicada pero, en realidad, es mucho más que eso; es un agente de cambio histórico y social.

Es tan antigua como la naturaleza humana, dada la búsqueda constante de procesos que mejoren la calidad de vida, pero solo fue hasta el siglo XVIII cuando se acuñó el término específico de «tecnología» para referirse a la vinculación de la técnica y la ciencia, en la estructuración de métodos de producción. Múltiples clasificaciones competen a la tecnología, desde los elementos vinculantes, las fases de aplicación y desde su dimensión (3). Dada la profundidad científica que conlleva, en campo estaría clasificada como una *tecnología dura*; desde el punto de vista sociológico, aquella que nos acompaña sería la de *tecnología flexible* (utilidad en múltiples áreas) y *de punta* (a la vanguardia), según cual fuere el tiempo al que nos refiramos.

En este contexto, la Endocrinología, casi desde su concepción como subespecialidad de la medicina interna,

ha estado ligada a la tecnología: la encontramos en las técnicas bioquímicas analíticas que permitieron entender mejor el funcionamiento de los ejes hormonales, así como en los avances tecnológicos en inmunología, bioquímica y biología molecular que hicieron posible comprender el rol de las hormonas y neurotransmisores; más adelante, en la historia, también en los elementos farmacológicos de vanguardia que establecieron la existencia y modulación de blancos terapéuticos (4).

Así pues, en la contemporaneidad, el término tecnología, usado de diversas maneras, pudiese agregarse en las siguientes categorías: 1) tecnología como artefacto, 2) tecnología como sistema de manufactura, o 3) tecnología como saber (5). Algunos filósofos de la ciencia, como Mario Bunge (2002), le han dado un sentido más amplio: «una tecnología es un cuerpo de conocimiento compatible con la ciencia coetánea y controlable por el método científico y se emplea para controlar, transformar o crear cosas o procesos naturales o sociales» (6). Esta diferencia conceptual nos permitirá explorar los desarrollos tecnológicos que han moldeado la práctica de la Endocrinología sin caer en la tentación de limitarnos solo a los artefactos.

Surge entonces uno de los primeros hitos de los desarrollos tecnológicos en Endocrinología, el cual data de

la segunda mitad del siglo XIX y fundamenta, a su vez, la identificación individual como una subespecialidad de la medicina interna: el concepto de hormona.

Creando un concepto: la hormona

Como materia de conocimiento, la medicina se considera una tecnología enmarcada en la ciencia de la biología; el hecho de que fuera posible verificar, en el cuerpo humano, la existencia de mensajeros químicos que actuaran a distancia fue uno de sus avances tecnológicos más importantes. Esta noción tiene su origen en el siglo XIX con las investigaciones de Adolphe Berthold y Claude Bernard, pero fue Ernest Starling (1905) quien utilizó, por primera vez, la palabra hormona para definir «los mensajeros químicos que viajan de célula a célula a través del torrente sanguíneo logrando coordinar las actividades y el crecimiento de diferentes partes del cuerpo» (7).

La introducción de la palabra *hormona* y su conceptualización tuvieron grandes repercusiones en la técnica médica. Inicialmente, la mayoría de los académicos interesados en el estudio de las hormonas tenían una formación previa en bioquímica. Incluso la primera sociedad científica dedicada a los estudios hormonales, fundada en 1917, la Asociación para el Estudio de las

Secreciones Internas (*Association for the Study of Internal Secretions*, ASIS), futura Sociedad de Endocrinología (*Endocrine Society*), acogía a biólogos y médicos interesados en este nuevo campo del pensamiento médico. Durante las primeras décadas del siglo XX aumentó el interés por la investigación en el campo, especialmente por la identificación de la fuente de estos mensajeros. Como resultado, múltiples hormonas fueron nombradas de acuerdo con el órgano del cual derivan (ej., la hormona tiroidea), pero este sistema de clasificación rápidamente se tornó problemático en el momento en que se hizo evidente que un mismo órgano podía ser la fuente de múltiples hormonas.

El primer modelo que surgió del estudio de las hormonas fue el modelo del comportamiento humano, íntimamente ligado al estudio de las hormonas sexuales, que llegaron a conocerse como las hormonas maestras (8). Esta línea de pensamiento llevó al descubrimiento y caracterización de las hormonas tiroideas, la insulina y las hormonas sexuales, descubrimientos que fueron galardonados con varios premios Nobel.

El modelo de pensamiento fue evolucionando a medida que la investigación se trasladó del estudio de los órganos fuente de las hormonas a la interconexión que existe entre estos y de



allí emanó un nuevo modelo: el *sistema endocrino*. Solo fue cuestión de tiempo hasta la aparición de *la terapia hormonal*.

Estos avances en el pensamiento médico, mediados por la tecnología, son el fundamento de lo que hoy en día conocemos como el sistema endocrino, con sus intrincadas relaciones de retroalimentación y, por ende, la disciplina que se dedica a su estudio y práctica: la Endocrinología. La consolidación conceptual da paso a un segundo hito: la medición de las hormonas.

La medición de las hormonas

Un elemento es el descubrimiento de las hormonas y otro es su cuantificación. La mayoría de las hormonas se encuentran en concentraciones tan bajas en el cuerpo humano que representan un reto para lograr aproximarse, de manera más o menos precisa, a sus niveles séricos circulantes. Tal reto solo

fue superado a través de múltiples desarrollos tecnológicos.

Los primeros métodos para medir las hormonas fueron los bioensayos. Estos requerían de la recolección de grandes volúmenes de orina, largos periodos de tiempo para su procesamiento, procedimientos de cebado o la inyección de sustancias en animales para mejorar su rendimiento, y aun así eran inespecíficos.

Uno de los pasos más importantes en la medición hormonal fue el desarrollo del radioinmunoensayo por los doctores Rosalyn Yalow y Solomon Berson, quienes requirieron de avances en la física, química y biología (9). La medición de pequeñas cantidades de hormonas fue posible gracias a la radiación que emitían isótopos como el yodo 131 y 125 unidos a anticuerpos que los proveían de una mayor especificidad. Estos sirvieron como base para inmunoensayos basados en enzimas, fluorescencia

y quimioluminiscencia, los cuales superaron las barreras logísticas asociadas con la exposición y disposición de los materiales radioactivos.

El siguiente gran paso en la medición hormonal fue el desarrollo de los anticuerpos monoclonales, permitiendo la transición a ensayos no competitivos, los que, acoplados a métodos de detección por quimioluminiscencia y aunados a avances en computarización e ingeniería de precisión, lograron en conjunto disminuir de días a horas el tiempo de análisis. La automatización de los métodos de medición hace hoy posible el procesamiento y cuantificación de múltiples muestras en minutos; esto revolucionó la investigación y el cuidado de las personas con endocrinopatías.

Avances tecnológicos han permitido masificar la medición de ciertas sustancias, redefiniendo la epidemiología de algunas enfermedades; un ejemplo histórico notorio es el del hiperparatiroidismo primario. Hasta la segunda mitad del siglo XX no era posible medir de manera sencilla y rápida los niveles de calcio en la sangre, pero esto cambió con el uso rutinario de analizadores multicanal alrededor del año 1970. Debido a ello, era usual

que, en la gran mayoría de los casos, el hiperparatiroidismo primario se detectara solo cuando presentaba alguna de sus formas sintomáticas típicas como consecuencia de los altos niveles de calcio en la sangre, el compromiso esquelético o renal (10).

Un reporte en la población de Rochester, Minnesota (EE. UU.), permite apreciar cómo la incidencia de la enfermedad varía en función del tiempo de acuerdo con diferentes factores políticos, sociales, técnicos y tecnológicos. Por ejemplo, en la década de los años 70, cuando se hizo posible la medición rutinaria de calcio, se presentó un notable incremento en la incidencia con una posterior disminución, lo cual se atribuye al efecto de barrido ocasionado por el diagnóstico de las personas previamente «sanas» que antes no habían podido ser detectadas. En la década de los años 80 se presenta nuevamente un pequeño incremento en la incidencia, lo que logra, probablemente, alcanzar la incidencia esperada de la enfermedad. En la década de los 90 las políticas estatales para la inclusión de la medición de calcio en las mediciones rutinarias cambiaron y el calcio fue excluido de los paneles generales, lo que provocó una nueva disminución en la incidencia, pero nunca hasta lograr los niveles iniciales en los que la mayoría de

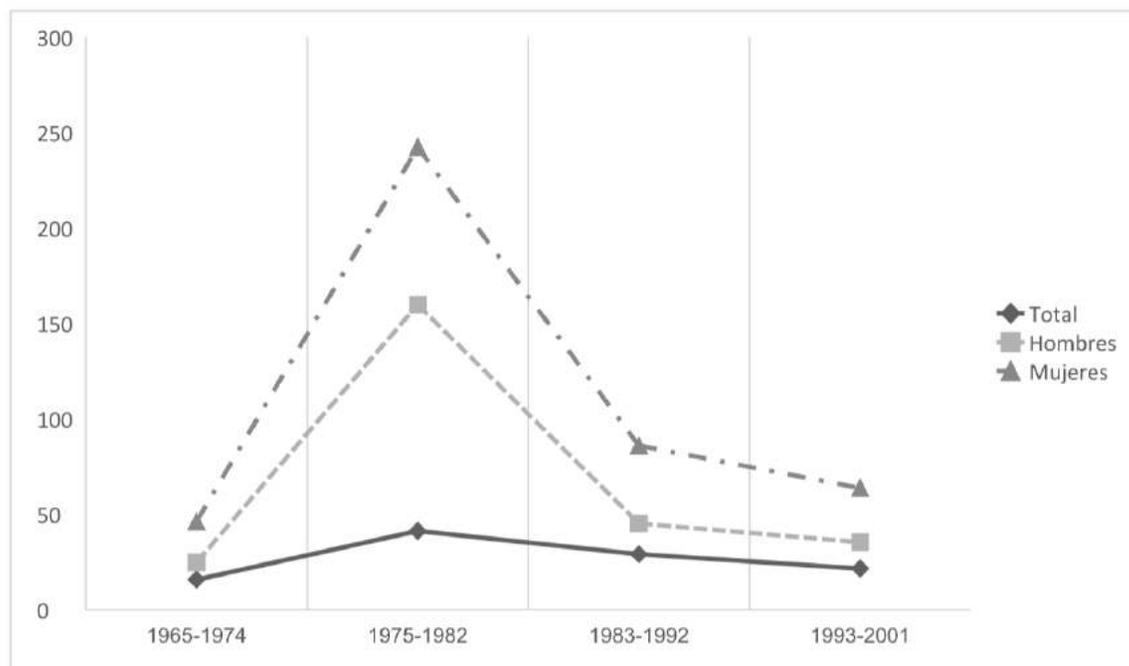


Figura 1. Incidencia del hiperparatiroidismo primario. Cambios en la incidencia (por 100.000 personas/año) del hiperparatiroidismo primario en una población de Rochester, Minnesota, Estados Unidos, a través del tiempo.

Fuente: adaptado de (11).

las personas presentaban síntomas de hiperparatiroidismo primario (figura 1) (11).

Gracias a estos dos primeros hitos en el avance tecnológico, en casi un siglo de evolución, se dio apertura a majestuosos procesos científicos para la Endocrinología como subespecialidad de medicina interna, consolidando múltiples horizontes en campos diagnósticos y terapéuticos a través del tiempo. Tarea titánica, casi inconmensurable, sería intentar mencionar cada uno de estos desarrollos, además a riesgo de no evocar elementos cardinales en las diferentes disciplinas de

la subespecialidad. Por ello citaremos tan sólo dos momentos históricos más que han sido, en el mayor sentido figurado de la palabra, un *cuasi parteaguas* en el enfoque diagnóstico y terapéutico de dos espectros patológicos de gran prevalencia: la disfunción tiroidea y los trastornos en el metabolismo de los carbohidratos.

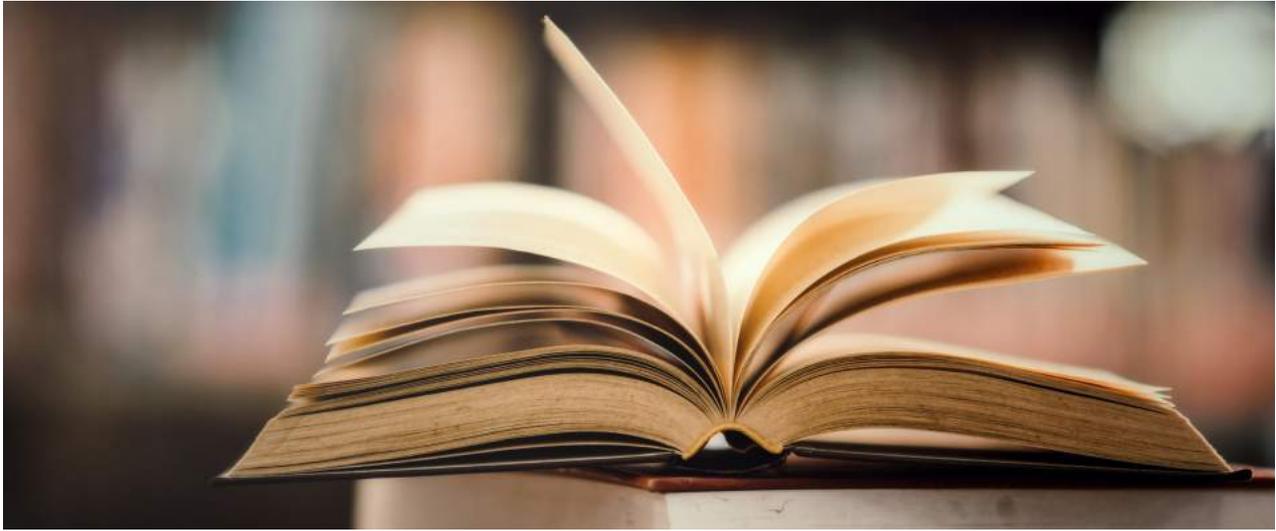
El yodo radioactivo

Los avances tecnológicos con frecuencia surgen de la comunión del conocimiento de diferentes ramas, pero también de algunas coincidencias y tal vez de una pequeña dosis de suerte. En

1936, Karl Taylor Compton, presidente del Massachusetts Institute of Technology (MIT), dictó una conferencia en la cual mencionó los potenciales usos de los isótopos radiactivos para el estudio de mecanismos metabólicos. Acto seguido fue interrogado por Saul Hertz, jefe de la clínica de tiroides en el Massachusetts General Hospital (MGH), acerca la posible existencia de un isótopo radioactivo del yodo, a lo que Compton respondió que no estaba al tanto pero que le preguntaría a Robley Evans, quién había preparado la sección en cuestión (12). Tan sólo dos años antes los esposos Joliet-Curie habían descrito su descubrimiento de la radiación artificial y Enrico Fermi había logrado crear los primeros elementos radiactivos; dentro de estos isótopos se encontraba el yodo 128 (13, 14). Esta pregunta resultó en la colaboración entre físicos del MIT (Evans) y médicos del MGH (Hertz y James Howard Means). Los frutos de este trabajo fueron: el descubrimiento de la regulación tiroidea mediada por la disponibilidad de yodo (15); la creación del primer ciclotrón dedicado exclusivamente a la producción de isótopos para uso médico y el tratamiento de los primeros pacientes con isótopos radiactivo de yodo 130 (16), mezclas de yodo 130 y yodo 131 (17); el tratamiento del cáncer de tiroides (18); y posteriormente la producción masiva de isótopos con fin médico.

Los adelantos tecnológicos que llevó al uso del yodo radiactivo incluyen todo el conocimiento previo de la física relacionado con la radioactividad artificial, su unión con el conocimiento biológico del papel del yodo en la producción de hormonas tiroideas, la creación de ciclotrones con solo fines médicos, el cambio en la técnica médica para tratar el hipertiroidismo y el cáncer de tiroides. Como si ello fuera poco, también fue la antesala de una nueva rama en medicina, la medicina nuclear, además de la expansión del uso de isótopos radiactivos en otras áreas de la medicina lo que permitió un aumento en los conocimientos en fisiología, diagnóstico y tratamiento de múltiples enfermedades. Todos estos caminos sin duda continuarán en ampliación durante el siglo XXI y por ello consolidan uno de los más importantes hitos, no sólo en la Endocrinología sino en toda la dimensión de la medicina.

Para llegar al último hito de los desarrollos tecnológicos en Endocrinología, tiene lugar fijarnos en procesos más contemporáneos, de los cuales somos testigos de primera mano. En las últimas décadas se ha dado un ascenso vertiginoso del área, siendo probablemente la diabetes uno de los segmentos de mayor expansión, gracias al impulso en investigación que dan las cifras de prevalencia a nivel mundial.



No es sorprendente ver cómo cada vez más el personal de salud tendrá a su disposición una gran cantidad de datos clínicos originados desde distintos recursos: el monitoreo de glucosa continuo, las bombas de insulina, los dispositivos portátiles que monitorean la temperatura, los patrones de sueño, el ejercicio, los niveles de estrés, las aplicaciones, entre otros (19). Con el objetivo de mejorar la comprensión de un ecosistema digital tan amplio sobre una sola patología, se ha propuesto una clasificación en 4 áreas: suministro de insulina, monitoreo de glucosa, sistemas de suministro de insulina que responde a la glucosa y herramientas de manejo de datos; las 3 primeras son conocidas como tecnología proximal y la última de ellas como tecnología distal (20).

Desde el inicio de su uso clínico, hace ya un siglo, los progresos en el suministro de insulina han sido abrumadores,

partiendo de modificaciones propias de la molécula para obtener mejores perfiles de farmacocinética/farmacodinámica hasta los dispositivos tipo «pen», disponibles desde 1981 (21) y que desde ese momento no han parado de avanzar, hasta contar a la fecha con elementos de conectividad que permiten la comunicación vía *bluetooth* con aplicaciones y glucómetros. En este mismo escenario se ubican los dispositivos de suministro tipo bombas de infusión, los cuales, desde el modelo pionero de Kadish en 1963, han redimensionado el manejo de diabetes, a tal punto de contar con una variedad de modelos que no superan en tamaño a la palma de una mano, además de características en su *software* que permiten funciones como dosis basales segmentarias y diferenciales, calculador integrado de bolos prandiales, ajustes de sensibilidad, modificaciones temporales

de segmentos basales, entre otras (22).

En una segunda área se encuentra el monitoreo de glucosa. La primera aproximación a este monitoreo fueron las mediciones urinarias pero mostraban marcadas falencias en su precisión. Sin embargo, rápidamente el monitoreo evolucionó hasta contar con mediciones capilares, popularmente conocidas como glucometrías, que marcaron el camino del control y su relación con complicaciones asociadas a un desenlace subrogado, ampliamente conocido como lo es la HbA1c (23,24). En esa misma línea se consolidó un avance que cambió la perspectiva estática de las lecturas por una de mayor dinamismo: el monitoreo continuo de glucosa. Este monitoreo marcó uno de los puntos de inflexión más importantes en diabetes, en las últimas dos décadas, al mostrar lecturas intersticiales y frecuentes (entre 1 y 5 minutos). Desde ese mismo momento continuó evolucionando hasta contar, hoy por hoy, con dispositivos de lectura retrospectivos, en tiempo real o a demanda (*FreeStyle*), incluso estos últimos sin necesidad de calibración y con una precisión y exactitud inimaginables hasta hace pocos años (25,26).

La tercera área de este ecosistema digital es la interacción de las dos anteriores, es decir, el suministro de insulina como respuesta al monitoreo

continuo de glucosa. Este gran paso a la automatización trajo consigo una serie de logros paulatinos, entre ellos, la suspensión del suministro de insulina en un umbral de hipoglucemia (programable) o en una tendencia de baja prevista con reactivación automática de la infusión, si los niveles de glucemia cambian de rango (27,28) e, igualmente, la posibilidad de automatización absoluta de los segmentos basales de infusión (29), con horizontes cercanos a la automatización de un asa cerrada de respuesta en estados de hipo e hiperglucemia (20).

En la cuarta área, llamada tecnología distal, se incluyen los dispositivos y tecnologías utilizadas para la comunicación, educación e interacción de los diferentes actores en salud (pacientes, personal médico y de apoyo, recurso humano administrativo, instituciones) (30). Aquí están implícitos los conceptos de telesalud, aplicaciones móviles de salud móviles, ludificación, plataformas sociales, entre otros.

Por todo lo anteriormente expuesto, no hubiese sido posible un ecosistema digital, en diabetes, sin los progresos disponibles al momento. El cuarto hito a destacar en el desarrollo tecnológico en Endocrinología es el monitoreo continuo de glucosa; su ideación,

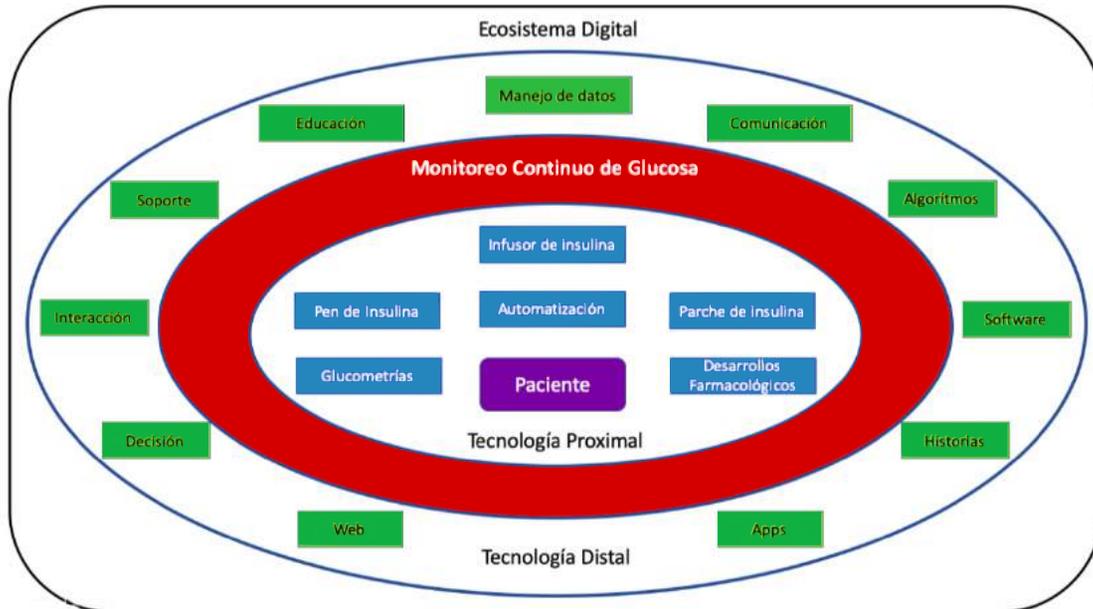


Figura 2. Ecosistema digital y rol del monitoreo continuo de glucosa.

Fuente: autores.

diseño, estructuración y consolidación fueron el resultado de la interacción de múltiples campos del conocimiento: bioquímica, ingeniería, matemática, medicina, entre otros. Lo anterior permitió generar datos dinámicos de glucosa y elementos propios de la interacción digital, afianzando la transición entre la tecnología proximal y distal (figura 2).

Conclusiones

Esta constante generación de datos clínicos ofrece retos de gran envergadura (ej., consolidación, manejo y soporte de estadísticas) y permite a los profesionales de la salud, pacientes y a

su respectiva red de apoyo implementar cambios terapéuticos individualizados, fomentando así un mayor cumplimiento de los objetivos metabólicos, suceso que ha sido ratificado con evidencia publicada a la fecha (31, 32). Las barreras tecnológicas son derribadas a medida que los *hardwares* y *softwares* son cada vez más amigables e intuitivos, además de contar con estructuras digitales robustas y de gran respaldo. La presentación de la información usualmente incluye tablas, gráficos de patrones y tendencia de glucemia, lo que facilita la toma rápida y precisa de conductas terapéuticas (33). Cada dispositivo cuenta con herramientas diseñadas y patentes (ej., Libreview de

Abbott, Clarity de Dexcom, Carelink de Medtronic) que permiten la vinculación de los pacientes con cuentas personales y la interacción con el clínico a través de cuentas profesionales, a las que se puede ingresar de manera remota.

Articulado a este gran hito del monitoreo continuo de glucosa, otro rol protagónico en el área de tecnología distal lo asumen las aplicaciones móviles; para el 2018 se calculaban unas 165.000 aplicaciones para salud, más de 1.100 específicas para diabetes (20), con un amplio espectro de funciones desde el registro simple de glucometrías hasta calculadores de bolos integrados, facilitando aún más el objetivo de empoderar a los pacientes sobre esta patología (34).

Tras esta aproximación a algunos de los momentos históricos más importantes de la interacción entre Endocrinología y tecnología, desde el Comité de Tecnología Innovación y DESarrollo en Endocrinología (TIDES) de la Asociación Colombiana de Endocrinología, invitamos a que nos continúen acompañando en las revisiones periódicas que se realizarán en el marco de una separata de tecnología de la *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo*. Allí tendremos la oportunidad de profundizar en tópicos de vibrante vigencia y evaluar procesos desde

sus fundamentos teóricos hasta sus implementaciones prácticas, del día a día, en nuestro ejercicio clínico, develando así la abrumante realidad de pertenecer a un ecosistema digital.

Referencias

- [1] Hughes TP. History of technology. En: International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences. Elsevier; 2001;6852–7. <https://doi.org/10.1016/B0-08-043076-7/02648-6> ↑Ver página 3
- [2] Real Academia Española: *Diccionario de la lengua española*, 23.^a ed., [versión 23.4 en línea]. <<https://dle.rae.es>>[citado el 22 jul 2021]. ↑Ver página 3
- [3] Díaz-Caballero JR. Notas sobre el origen del hombre y la ciencia. En: Grupo de Estudios Sociales de la Tecnología. Tecnología y Sociedad. 1999:3–10. ↑Ver página 3
- [4] Reflexión Editorial de Zarate-Triviño. ↑Ver página 3
- [5] Scharff RC, Dusek V. Philosophy of Technology: The Technological Condition: An Anthology. 2a ed. Hoboken, NJ, Estados Unidos de América: Wiley-Blackwell; 2014. 736 p. ↑Ver página 3

- [6] Bunge M. Epistemología: Curso de actualización. 3a ed. Siglo XXI Ediciones; 2002. ↑[Ver página 3](#)
- [7] The Croonian lectures on the chemical correlation of the functions of the body: delivered before the Royal College of Physicians of London on June 20th, 22nd, 27th & 29th, 1905 / by Ernest Henry Starling [Internet]. Wellcomecollection.org. [citado 12 jul 2021]. Disponible en: <https://wellcomecollection.org/works/rd4gsvmp> ↑[Ver página 4](#)
- [8] Brush SG, Nettie M. Stevens and the discovery of sex determination by chromosomes. *Isis*. 1978;69(2):163–72. <https://doi.org/10.1086/352001> ↑[Ver página 4](#)
- [9] Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest*. 1960;39(7):1157–75. <https://doi.org/10.1172/JCI104130> ↑[Ver página 5](#)
- [10] Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom*. 2013;16(1):33–9. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2012.12.001> ↑[Ver página 6](#)
- [11] Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res*. 2006;21(1):171–7. <https://doi.org/10.1359/JBMR.050910> ↑[Ver página 7](#)
- [12] Means JH. Historical background of the use of radioactive iodine in medicine. *N Engl J Med*. 1955;252(22):936–40. <https://doi.org/10.1056/NEJM195506022522204> ↑[Ver página 8](#)
- [13] Joliot F, Curie I. Artificial production of a new kind of radio-element. *Nature*. 1934;133(3354):201–2. <https://doi.org/10.1038/133201a0> ↑[Ver página 8](#)
- [14] Fermi E. Radioactivity induced by neutron bombardment. *Nature*. 1934;133(3368):757. <https://doi.org/10.1038/133757a0> ↑[Ver página 8](#)
- [15] Hertz S, Roberts A, Evans RD. Radioactive iodine as an indicator in the study of thyroid physiology. *Exp Biol Med (Maywood)*. 1938;38(4):510–3. <https://doi.org/10.3181/00379727-38-9915P> ↑[Ver página 8](#)
- [16] Hertz S, Roberts A. Radioactive iodine in the study of thyroid physiology; the use of radioactive iodine therapy in hyperthyroidism.

- J Am Med Assoc. 1946;131:81–6.
<https://doi.org/10.1001/jama.1946.02870190005002>
↑Ver página 8
- [17] Chapman EM, Evans RD. The treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. J Am Med Assoc. 1946;131(2):86–91.
<https://doi.org/10.1001/jama.1946.02870190010003>
↑Ver página 8
- [18] Keston AS, Ball RP, Frantz VK, Palmer WW. Storage of radioactive iodine in a metastasis from thyroid carcinoma. Science. 1942;95(2466):362–3.
<https://doi.org/10.1126/science.95.2466.362> ↑Ver página 8
- [19] Heintzman ND. A digital ecosystem of diabetes data and technology: Services, systems, and tools enabled by wearables, sensors, and apps. J Diabetes Sci Technol. 2015;10(1):35–41.
<https://doi.org/10.1177/1932296815622453> ↑Ver página 9
- [20] Tauschmann M, Hovorka R. Technology in the management of type 1 diabetes mellitus - current status and future prospects. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(8):464–75.
<https://doi.org/10.1038/s41574-018-0044-y> ↑Ver página 9, 10, 12
- [21] Paton JS, Wilson M, Ireland JT, Reith SB. Convenient pocket insulin syringe. Lancet (Londres, Inglaterra) 1981;1(8213):189–190.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(81\)90063-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(81)90063-5) ↑Ver página 9
- [22] Renard E. Insulin pump use in Europe. Diabetes Technol Ther. 2010;12 Suppl 1(S1): S29–32. <https://doi.org/10.1089/dia.2009.0189>
↑Ver página 10
- [23] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2008;359(15):1577–89.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470> ↑Ver página 10
- [24] Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: The DCCT/EDIC study 30-year follow-up. Diabetes Care. 2016;39(5):686–93.
<https://doi.org/10.2337/dc15-1990> ↑Ver página 10
- [25] Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The performance and usability of a factory-calibrated flash glucose monitoring system. Diabetes Technol Ther. 2015;17(11): 787–94.

- <https://doi.org/10.1089/dia.2014.0378> ↑Ver página 10
- [26] Bergenstal RM. Continuous glucose monitoring: transforming diabetes management step by step. *Lancet*. 2018;391(10128):1334–36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30290-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30290-3) ↑Ver página 10
- [27] Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2013;369(3):224–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303576> ↑Ver página 10
- [28] Battelino T, Nimri R, Dovc K, Phillip M, Bratina N. Prevention of hypoglycemia with predictive low glucose insulin suspension in children with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2017;40(6):764–70. <https://doi.org/10.2337/dc16-2584> ↑Ver página 10
- [29] Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, Buckingham BA, Bode BW, Bailey Ts, et al. Glucose Outcomes with the in-home use of a hybrid closed-loop insulin delivery system in adolescents and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(3):155–63. <https://doi.org/10.1089/dia.2016.0421> ↑Ver página 10
- [30] Duke DC, Barry S, Wagner DV, Speight J, Choudhary P, Harris MA. Distal technologies and type 1 diabetes management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(2):143–56. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30260-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30260-7) ↑Ver página 10
- [31] Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. [Nueva tecnología de sensores de glucosa e hipoglucemia en diabetes tipo 1: un ensayo multicéntrico, controlado y aleatorizado, no enmascarado]. *Lancet*. 2016;388(10057):2254–63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31535-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31535-5) ↑Ver página 11
- [32] Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline J-P, Rayman G. Use of flash glucose-sensing technology for 12 months as a replacement for blood glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes. [Tecnología Flash de sensores de glucosa en sustitución de la monitorización de glucemia para el manejo de

- la diabetes tipo 2 en tratamiento con insulina: ensayo controlado, aleatorizado, abierto y multicéntrico]. *Diabetes Ther.* 2017;8(3):573–86. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0255-6> ↑Ver página 11
- [33] Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biestel T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1593–1603. <https://doi.org/10.2337/dci19-0028> ↑Ver página 11
- [34] Trawley S, Browne JL, Hagger VL, Hendrieckx C, Holmes-Truscott E, Pouwer F, et al. The use of mobile applications among adolescents with type 1 diabetes: Results from Diabetes MILES Youth-Australia. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18(12):813–9. <https://doi.org/10.1089/dia.2016.0233> ↑Ver página 12

Cómo citar:

Ramírez-Rincón A, Tovar-Cortés H, Builes-Montaño CE. Desde los albores a la actualidad. Hitos de los desarrollos tecnológicos en Endocrinología. *Rev. Colomb. Endocrinol. Diabet. Metab.* 2021. 8(1): 1-16. <https://doi.org/10.53853/encr.8.1.702>



Consensos, recomendaciones, guías y perspectivas

Capítulo 2

Tiempo en rango: del concepto a la implementación

Ana María Gómez-Medina 

<https://orcid.org/0000-0002-8907-3470>

Médica internista, endocrinóloga

Jefe del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana

Miembro de número de la ACE, Bogotá

Alejandro Marín-Sánchez

<https://orcid.org/0000-0003-1717-1642>

Médico internista, endocrinólogo

Director médico de EndoEje

Docente Adscrito de la Universidad Tecnológica de Pereira

Presidente del Capítulo Eje Cafetero y miembro de número de la ACE, Pereira

Diana Cristina Henao-Carrillo

<https://orcid.org/0000-0002-1353-148X>

Médica internista, endocrinóloga

Profesora asistente del Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana

Miembro de número de la ACE, Bogotá

 **Autor de correspondencia:** Ana María Gómez-Medina, Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario San Ignacio, Carrera 7 No 40-62, Bogotá Colombia.
Correo-e: amgomez5@gmail.com



**Asociación Colombiana
de Endocrinología,
Diabetes y Metabolismo**
Fundada en 1950

Tiempo en rango: del concepto a la implementación

A. Gómez-Medina , A. Marín-Sánchez  y D. Henao-Carrillo 

Resumen

Propósito. La evolución de los sistemas de monitoreo continuo de glucosa (MCG) ha estado a la par de la generación de grandes volúmenes de información y métricas para el análisis del control metabólico en diabetes, pudiendo resolver algunas de las limitaciones de la Hemoglobina glicosilada (HbA1c) como el estándar de evaluación. La presente revisión analiza al tiempo en rango (TIR) como una de las nuevas y más relevantes medidas a considerar.

Contenidos. Se analizan las limitaciones de la HbA1c y la complementariedad de las medidas derivadas del MCG. Se discute el concepto del TIR, su asociación con temporalidad, identificación de perfiles y variabilidad glucémica. Se consideran los objetivos y recomendaciones del TIR necesarios para un óptimo control, su correlación desde la evidencia con complicaciones micro y macrovasculares, hipoglucemia, y su posible integración con algunas condiciones clínicas particulares.

Conclusiones. La actual revisión constituye una visión general del amplio potencial y gran impacto clínico del TIR, en una aproximación a la medicina de precisión para el control glucémico, complementando la información de los marcadores bioquímicos usuales, a partir de una evidencia clínica creciente cada día, gracias a la mayor aplicación de la tecnología en el manejo de la diabetes.

Palabras clave: tiempo en rango, monitoreo continuo de glucosa, hemoglobina glicosilada, variabilidad glucémica, hipoglucemia.

Introducción

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) se ha convertido en un marcador clínico y una métrica valiosa para la comparación de tratamientos en estudios clínicos, la evaluación de tendencias glucémicas y las comparaciones transversales de control glucémico en diferentes poblaciones; sin embargo, a pesar de su utilización como predictor importante del riesgo de desarrollar complicaciones de la diabetes, en algunas ocasiones se encuentra limitado como indicador del verdadero

control glucémico de un paciente por la amplia variación de rangos de glucosa que se pueden presentar individualmente, los cambios rápidos de las concentraciones por excursiones altas o hipoglucemia y los perfiles particulares que pueden asociarse con un valor dado de HbA1c, pudiendo sobre o subestimar el “promedio” de glucosa (1).

A pesar de su papel revolucionario en el diagnóstico y monitoreo de la diabetes, múltiples variables no glucémicas pueden afectar su significancia clínica, incluyendo condiciones como edad,

etnicidad, presencia de anemia, disfunción tiroidea, hemoglobinopatías, gestación y falla renal (2). La glucometría capilar es una herramienta utilizada particularmente en pacientes con regímenes insulínicos para lograr metas de control metabólico y monitorización ambulatoria permitiendo ajustes en la terapia, pero presenta como desventajas que es un instrumento usuario-dependiente y su correlación con otras medidas de control metabólico depende de su frecuencia de uso y de la interpretación juiciosa por parte del paciente para la toma de decisiones.

Aunque algunos estudios consideran que las glucometrías capilares pueden tener impacto clínico (hasta -0,2 % de HbA1c por medición adicional), este depende de un mayor número de mediciones. Adicionalmente, el dolor y la necesidad de procesos adecuados para la toma de las muestras, así como posibles interferencias según el dispositivo, pueden limitar su utilización y hacerlas inconvenientes en algunos casos (3). Ante dichas dificultades, el uso del monitoreo continuo de glucosa (MCG) se ha popularizado en los últimos años, permitiendo la evaluación de parámetros de control metabólico adicionales como el tiempo en rango (TIR: *time in range*) y la variabilidad glucémica en el paciente tratado con insulina, logrando el manejo personalizado de la diabetes y aproximándose al ideal

actual de la medicina de precisión (4).

Necesidad de métricas de control adicionales a la HbA1c

La HbA1c, introducida en la práctica clínica desde 1976, se ha considerado como una piedra angular en el diagnóstico y el seguimiento ambulatorio del control glucémico en los individuos con diabetes, según las recomendaciones de múltiples guías internacionales, pero fue implementada como criterio paraclínico hace solo algunos años (5).

La HbA1c es el resultado de una reacción no enzimática de condensación entre el grupo aldehído de la glucosa y el grupo amino N-terminal de la cadena beta de la hemoglobina (valina). El 60 % de la glucosa está unida a esta y la restante a la valina N-Terminal de las cadenas alfa y la lisina de cadenas laterales alfa y beta. Inicialmente, la reacción entre la glucosa y la hemoglobina es reversible, pero luego, un reajuste de Amadori produce una Cetoamina irreversible y estable (5-7).

La formación de la HbA1c es dependiente de la interacción entre las concentraciones de glucosa y la expectativa de vida de los eritrocitos. Al ser los glóbulos rojos libremente permeables a la glucosa, dependiendo de los niveles de esta se generará la unión irreversible a una tasa que depende de la concentración. Aunque se ha planteado que



la vida media de los eritrocitos puede alcanzar los 120 días, el valor de HbA1c reflejaría los niveles promedio de glucosa de las últimas 8-12 semanas (5), aunque el recambio continuo de los eritrocitos se da en realidad en una escala variable. El 50 % de un valor dado de HbA1c sería el resultado de la exposición a la glucosa de los 30 días previos, 40 % de los 30-90 días previos y 10 % de los 91-120 días previos (6).

La HbA1c tiene varias ventajas en comparación con otras pruebas diagnósticas como la glucosa en ayunas y la prueba con carga de glucosa, entre ellas: mayor comodidad (no se requiere ayuno), mayor estabilidad pre-analítica y menos perturbaciones diarias durante el estrés, cambios en la dieta o en enfermedad intercurrente; sin embargo, estas venta-

jas pueden verse afectadas por su mayor costo, disponibilidad limitada de pruebas de HbA1c en ciertas regiones del mundo en desarrollo y variaciones técnicas que hacen que se presenten diferencias en los resultados y que no estén estandarizados con los de los estudios de la Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) y de United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), requiriendo disponer de un método certificado por el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), condición para poder plantear una correlación directa entre sus niveles, los riesgos de complicaciones y los desenlaces clínicos (8,9).

En el proceso de estandarización, la International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) plantea la expresión de resultados de HbA1c en unidades SI, co-

mo mmol/mol (derivadas de la ecuación valor NGSP= $[0,09148 \times \text{valor IFCC}] + 2,152$), pero estos cálculos generan valores menores vs. el método de referencia y han generado confusión, por lo cual su adopción no ha sido generalizada (6–8). Los resultados derivados de los ensayos clínicos DCCT y su extensión en el estudio Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) en sujetos con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) (10, 11) y el UKPDS en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (12) mostraron un fuerte valor predictivo de la HbA1c con las complicaciones de la diabetes tanto micro como macrovasculares (13).

Al ser la HbA1c el parámetro principal correlacionado con los desenlaces, se consolidó como un indicador de control glucémico y el punto de corte de 7,0% fue considerado como el umbral para la reducción del riesgo de dichas complicaciones. Por tal motivo, la HbA1c es la variable principal en la consideración de

intensificación de terapia en las guías de manejo a nivel global (14, 15).

A pesar de sus múltiples ventajas, la HbA1c tiene grandes limitaciones, entre ellas que no es un predictor de hipoglucemia (16), no refleja los cambios rápidos en el control diario de glucosa, que un mismo valor de HbA1c puede corresponder a un amplio rango y patrones diferentes de valores de glicemia y que no permite identificar la magnitud ni la frecuencia de variaciones inter e intra diarias (1, 4, 17). Estas últimas pueden evaluarse de múltiples formas, pero una de las más sencillas es el coeficiente de variación (cv) dado por la división de la desviación estándar sobre el promedio de los valores. La variación biológica intrasujeto es un cambio fisiológico inherente del punto de ajuste o de meta homeostática glucémica individual.

Aunque tradicionalmente el cv se ha aplicado a las mediciones glucémicas, también aplica para la HbA1c y en algunos



estudios se ha calculado como máximo aceptable 1,8-1,9 % (en valores del DDCT). Las diferencias entre dos mediciones seriadas de HbA1c dependen del cv analítico y los cambios en el estado de salud del paciente, así como múltiples variables y condiciones fisiológicas y patológicas, como las mencionadas anteriormente (7, 9).

De acuerdo con la sobrevivencia del eritrocito, la HbA1c puede tener variaciones que se alejan del valor real, encontrando niveles falsamente altos cuando el recambio celular es bajo, como en el caso de anemias por deficiencia de sustratos (17) y niveles falsamente bajos cuando el recambio celular es rápido como en casos de anemia hemolítica, anemia carencial en tratamiento, uso de eritropoyetina y transfusiones (17, 18). Por otro lado, en pacientes con enfermedad renal crónica por mecanismos multifactoriales que incluyen anemia, uso de eritropoyetina, hemodiálisis y la generación de hemoglobina carbamylada, las mediciones también pueden presentar diferencias respecto al valor real (18). De igual forma, en pacientes embarazadas se han encontrado niveles significativamente más bajos durante la gestación temprana y tardía. Durante el embarazo normal se presenta una disminución de los valores de glucosa en ayuno, estando los nuevos eritrocitos expuestos a concentraciones menores, también con una menor vida

media. De allí la discusión previa en cuanto a la utilización en diagnóstico y la meta ideal de HbA1c durante la gestación (9, 19).

En varios estudios se ha demostrado que las características raciales pueden influir en los valores de HbA1c, encontrando niveles más altos en afroamericanos (2,4 %, 2,8 mmol/mol, IC 95 % 0,18-0,33), latinos (2,2 %, 0,9 mmol/mol, IC 95 % 0,06-0,1) y asiáticos (2,38 %, 2,6 mmol/ml, IC 95 % 0,16-0,33) vs. caucásicos, a pesar de tener promedios de glucemia similares, con un potencial mayor de sobrediagnóstico y sobretratamiento (2, 20, 21). Cerca del 20 % de los pacientes con diabetes tienen valores de HbA1c substancialmente altos o bajos (20, 21). Por esta razón, las guías consideran varias condiciones clínicas en las cuales no se debería utilizar la HbA1 por su baja relación con la glucemia:

- En afecciones asociadas con un aumento del recambio de glóbulos rojos como anemia drepanocítica, embarazo (segundo y tercer trimestre), deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (22, 23), hemodiálisis, pérdida de sangre o transfusión reciente, o tratamiento con eritropoyetina, donde solo se deben utilizar los criterios de glucemia plasmática para diagnosticar la diabetes (9).
- El estado posparto (24–26), el Virus de Inmunodeficiencia Humana VIH

tratado con ciertos inhibidores de la proteasa (IP) e inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos (NRTI) (27) y en anemias por deficiencia de hierro (28).

Posicionando el tiempo en rango en el manejo de la diabetes

Al buscar un mejor control de la enfermedad y una obtención de información más confiable y personalizada, en las últimas décadas se han desarrollado nuevas tecnologías para definir un adecuado comportamiento glucémico. El MCG se ha convertido en una herramienta esencial para la evaluación de los perfiles diarios de glucemia y, actualmente, las mejoras técnicas y su rápida evolución han permitido una mayor precisión (con buena correlación con la glucosa plasmática) y amplia disponibilidad, logrando asistir tanto el automanejo por parte del paciente, como la evaluación de la terapia por el personal de salud (4).

Hoy en día, los sistemas de MCG se componen de un sensor, el cual realiza la medición de la glucosa en el líquido intersticial en intervalos de uno a cinco minutos y un transmisor que recolecta la información y la dirige a un tercer componente (receptor), responsable de la visualización de los datos. Existen dos tipos básicos de dispositivos: los de propiedad del paciente, no enmascarados o cegados, destinados para el uso frecuen-

te o continuo con retroalimentación en tiempo-real (rt-MCG) o a demanda, para escaneo intermitente (is-MCG) o *flash*, y aquellos que son aplicados por personal de salud, obteniendo datos cegados (o con opción de no enmascaramiento) por un periodo discreto de tiempo (MCG profesional) (3, 29, 30).

Dado el gran volumen de información generada por las múltiples mediciones del MCG, se ha planteado una gran variedad de métricas para evaluar el control glucémico en los usuarios del MCG, algunas de ellas con el potencial de resolver las limitaciones de la HbA1c y de la automonitorización capilar (SBGM por sus siglas en inglés), obteniendo un perfil más completo del estado glucémico durante todo el día, incluyendo el tiempo pasado en las metas de control, así como indicadores de variabilidad. El tiempo en rango es una de estas métricas y se ha transformado en una de las más útiles en la evaluación de las metas de terapia (3, 30, 31).

Definición y correlación con HbA1c

Para generar un estándar que permitiera utilizar de la mejor manera la información obtenida del MCG, se realizó un consenso en relación a su uso, desarrollando desenlaces clínicamente bien

definidos más allá de la HbA1c y en 2019 se amplió y actualizó el papel del *TIR* (4, 32), el cual se define como el tiempo pasado en un rango de metas individual y que puede expresarse como porcentaje (%) de las medidas de MCG, como el promedio de tiempo (horas y minutos) pasados en el rango por día, o ambos. Por tanto, el % de *TIR* es una métrica simple e intuitiva que provee información con respecto al control glucémico, permitiendo la individualización de las metas según el caso y tomando en cuenta factores específicos como tipo de diabetes, edad, gestación o deseo de esta y comorbilidades.

En general, el *TIR* se ha entendido como el abarcado entre 70-180 mg/dl para la mayoría de los pacientes con DM1 y DM2 (32, 33). Para la visión completa del perfil glucémico, el *TIR* se asocia con el tiempo por encima del rango (*TAR: time above range*) y el tiempo bajo el rango (*TBR: time below range*) (32-34). Los límites para el *TIR* tienen una correlación clínica: el límite superior de 180 mg/dl ha sido establecido como el objetivo recomendado como máximo de glucosa posprandial en pacientes con diabetes (32, 33, 35) y el inferior en 70 mg/dl, el cual refleja el umbral de liberación de las hormonas contrarreguladoras en respuesta a hipoglucemia (32, 33, 35). El *TAR* y el *TBR* presentan subdivisiones que parten de las recomendaciones del

consenso en relación a consecuencias por hipoglucemia inadvertida, riesgo de hipoglucemia severa y aumento de mortalidad para los valores bajos y riesgo de cetoacidosis (CAD) o de complicaciones a largo plazo para hiperglucemia. De igual forma, se han planteado metas de los porcentajes necesarios dentro del *TIR*. Por ejemplo, para la mayoría de los pacientes no gestantes la meta es de >70 % de lecturas dentro de los límites de *TIR*. Esta se seleccionó por ser el promedio alcanzado en sistemas de asa cerrados híbridos, como reflejo de la terapia más avanzada en DM1 y por la correlación con los valores de HbA1c. Los valores según las características de los pacientes se reportan en la figura 1 (32, 33, 35).

En la tabla I se resume un análisis de 18 estudios, con 1137 pacientes utilizando datos de MCG durante un periodo de 10 años, reportando una excelente correlación del *TIR* con la HbA1c. De igual forma se logró establecer que un cambio absoluto de 10 % de *TIR* se traduce en un cambio de HbA1c del 0,8 % (9 mmol/mol) y una intervención terapéutica efectiva, equivalente a una reducción de 0,4 % de HbA1c, implicaría un incremento del 5 % del % *TIR* (16).

Es así como el *TIR* plantea una alternativa y una visión más integral de las metas del paciente diabético, permitiendo la toma de decisiones a corto y posiblemente a largo plazo (4, 32, 36).

Asociación con desenlaces microvasculares

El % de *TIR* ha mostrado asociación con desenlaces clínicos y riesgo de complicaciones microvasculares. En un análisis de 1440 pacientes con DM1 que eran participantes del DCCT quienes realizaban en promedio siete glucometrías capilares/día, se evaluó la progresión de retinopatía desde la línea de base y microalbuminuria (tasa de excreción de albumina \geq 30mg/24 h) en dos visitas consecutivas. Este mostró que el riesgo de progresión de la retinopatía aumenta en un 64 % por cada 10 % de reducción en *TIR* y el riesgo de presentar microalbuminuria se incrementó en un 40 % por cada 10 % de la misma variable (36).

En el caso de DM2 también hay demostración de su impacto en el compromiso microvascular. Un estudio que incluyó a 3262 participantes evaluó la asociación entre el *TIR* y el MCG por tres días y la severidad de retinopatía diabética, diagnosticada por fotografía de retina. Los pacientes con retinopatía más avanzada tenían *TIR* menor y mayor variabilidad ($p < 0,01$). Se evidenció una asociación entre el *TIR* y todos los estadios del compromiso ocular (leve $p = 0,018$, moderada $p = 0,014$, amenazante de la visión $p = 0,019$), independientemente de edad, género, índice de masa corporal (IMC), duración de la diabetes, presión arterial, perfil de lípidos y HbA1c (37).

De forma similar, en un análisis con 364 pacientes (341 con DM2, sistema is-MCG), incluyendo a 189 sujetos con diagnóstico de neuropatía diabética dolorosa, se evidenció que los valores menores de *TIR* se asociaban con dolor leve y moderado/severo ($p < 0,05$), también en forma independiente de la HbA1c y otros factores de riesgo (38).

Asociación con desenlaces macrovasculares

Ante el aumento continuado de la enfermedad arterial coronaria (EAC) a nivel mundial, se han tratado de establecer marcadores adicionales a los convencionales para su evaluación. El grosor de la íntima media carotídea (GIMC) se ha considerado como un marcador subrogado de enfermedad cardiovascular, aunque con la ventaja de ser un procedimiento no invasivo y de detección temprana de aterosclerosis, en miras de realizar intervención en pacientes asintomáticos con factores de riesgo, particularmente con diabetes (39). En un análisis de 2215 pacientes con DM2, aquellos con GIMC anormal tenían *TIR* menores vs. aquellos con imagen normal ($p < 0,001$), en una relación que se evidencia en la figura 2 (40).

En un modelo ajustado para los factores de riesgo convencionales (edad, sexo, IMC, duración de la diabetes, hipertensión arterial HTA, triglicéridos, HDL, LDL, HbA1c,

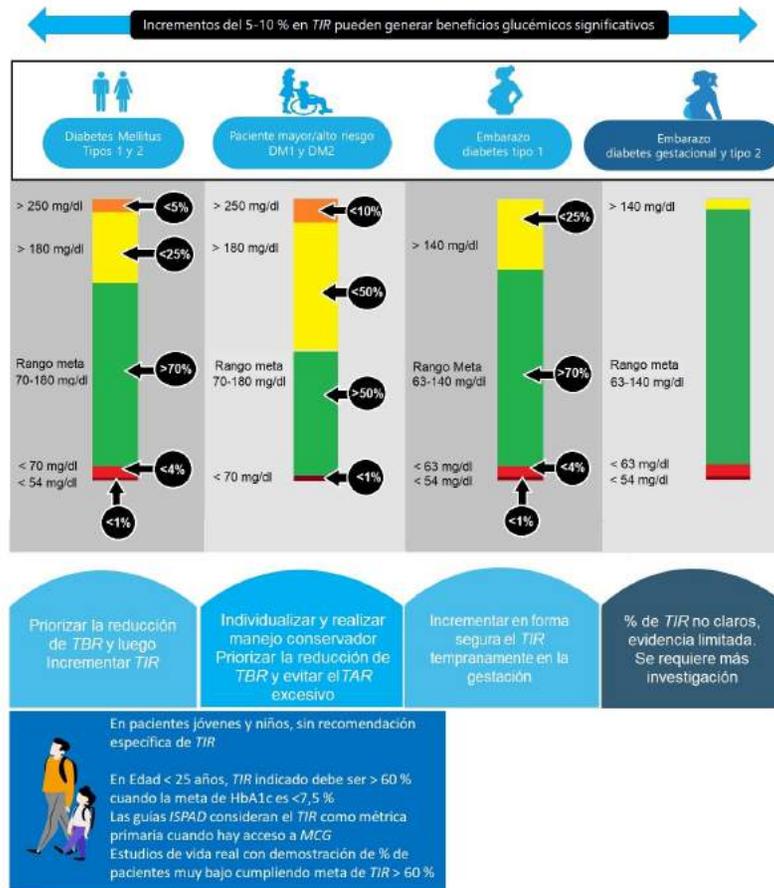


Figura 1. Recomendaciones y metas de tiempo en rango según población

Fuente: adaptado de referencias (32, 33, 35).

tabaquismo, uso de aspirina y estatinas), por cada 10% de aumento del TIR se evidenció una disminución del 6,4% del riesgo de GIMC anormal, con una asociación en particular para el género masculino e independiente de la presencia de complicaciones microvasculares (40).

Un estudio retrospectivo publicado recientemente, con 6225 pacientes reclutados entre 2005 y 2015 con DM2 y seguidos

en promedio por 6,9 años (edad promedio de 61,7 años, HbA1c 8,9%) evidenció que el riesgo de mortalidad de cualquier causa y la mortalidad cardiovascular se incrementan cuando se disminuye el % del TIR. En comparación con TIR > 85%, el hazard ratio (HR) para mortalidad de todas las causas, con el TIR < 50% fue de 1,83 (ic 95% 1,48-2,28, p < 0,01), siendo esta una primera validación del TIR como

Tabla I. Correlación del porcentaje de tiempo en rango entre 70-180 mg/dl (% de *TIR*) con HbA1c

Tiempo en Rango (<i>TIR</i>)	Hemoglobina Glicosilada HbA1c (%)	Hemoglobina glicosilada HbA1c (mmol/mol)
0 %	12,1	109
10 %	11,4	101
20 %	10,6	92
30 %	9,8	84
40 %	9,0	75
50 %	8,3	67
60 %	7,5	59
70 %	6,7	50
80 %	5,9	42
90 %	5,1	32
100 %	4,3 %	23 mmol/mol

Fuente: adaptado de Vigersky y McMahon, 2019 (66).

un marcador de desenlaces “duros” a largo plazo (figura 3) (41).

Implementación del MCG para lograr metas de % del *TIR*

La mayoría de los pacientes con diagnóstico de DM1 no alcanzan la meta de HbA1c y pasan gran parte del tiempo fuera de las metas ideales. Estudios como el COMISAIR han demostrado la superioridad del MCG en tiempo real incrementando el % del *TIR* y disminuyendo

la hipoglucemia en pacientes con DM1, independiente del método en aplicación de insulina (42). De igual forma, estudios clínicos controlados y estudios de vida real han mostrado el beneficio individual del MCG en tiempo real e intermitente en los desenlaces glucémicos y en calidad de vida de los pacientes.

Recientemente se publicó un estudio clínico controlado, paralelo y multicéntrico que comparó el rt-MCG y el is-MCG en pacientes con DM1 (n = 246 al final del

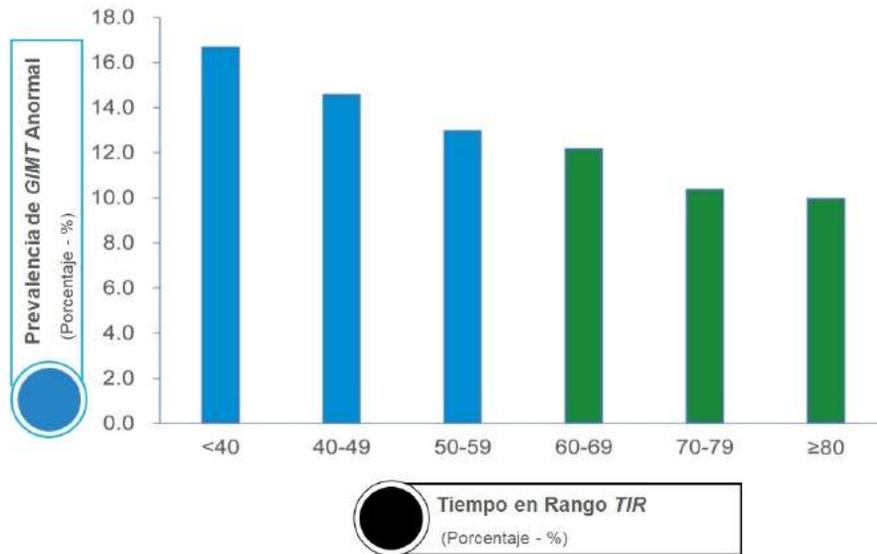


Figura 2. Prevalencia de GIMT anormal de acuerdo con categorías de tiempo en rango

Fuente: adaptado de ().

ensayo), con adecuado control metabólico y con percepción de hipoglucemia conservada en 80 % de los participantes (43). A los seis meses de seguimiento se encontró que el *TIR* fue mayor (6,85 % de diferencia, $p < 0,0001$) y se presentó una disminución estadísticamente significativa de HbA1c en los usuarios del mCG en tiempo real ($p < 0,001$), con menor tiempo en hipoglucemia ($p = 0,0070$) y menores eventos severos (3 vs. 13, $p = 0,0082$) (43). En comparación con otros ensayos clínicos, el tipo de dispositivo empleado en este estudio no se encuentra disponible en nuestro medio.

Gran cantidad de estudios descriptivos y del mundo real, incluyendo una evaluación con más de 60 millones de datos utilizando el mCG intermitente en

pacientes con DM1, reportan una mejoría significativa de los niveles de *TIR* y una disminución de la HbA1c clínicamente relevante (desde -0,4 % a -1,3 %). La evaluación de estos demuestra que los mejores resultados se obtienen en una combinación de análisis de trazados, programas educativos del paciente y una mayor frecuencia de escaneos/día (44–52). Este tipo de dispositivo se encuentra disponible en nuestro medio y cuenta con cobertura por nuestro sistema de salud.

Aproximadamente el 30 % de los pacientes con DM2 utiliza insulina y solo el 31 % de los individuos tratados con insulina logran una HbA1c $\leq 7,0$ % (53). La implementación del perfil ambulatorio de glucosa como una herramienta educativa y de comunicación entre el

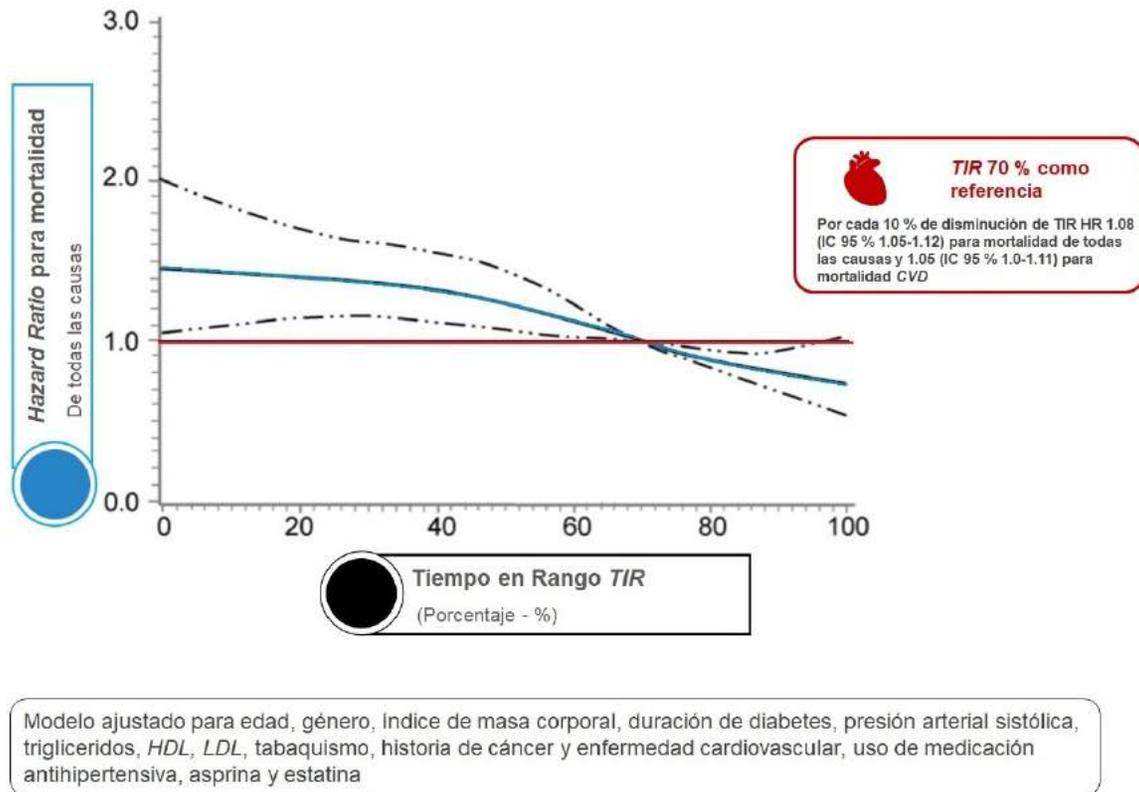


Figura 3. HR de mortalidad de todas las causas según niveles del TIR

Fuente: adaptado de ().

personal de salud y el paciente requiere la utilización de la tecnología en los grupos de cuidado primario (3, 4, 32). Un estudio aleatorizado controlado y paralelo con pacientes con DM2 mal controlados con insulina basal, en seguimiento en cuidado primario, comparó el uso del MCG en tiempo real vs. la glucometría capilar con seguimiento a ocho meses, encontrando una disminución significativa en HbA1c en el grupo usuario del MCG (-1,1% vs. -0,6%]; $p = 0,02$). De igual forma, en la comparación con glucometría capilar, una mayor proporción de pacientes al-

canzó un % del TIR de 70-180 mg/dl (59 % vs. 43 %, $p < 0,001$) (53).

Otro estudio multicéntrico comparó el is-MCG retrospectivo vs. glucometrías capilares en DM2, tratados con múltiples dosis de insulina (MDI) con mal control metabólico. El 70 % de la población incluida se encontraba en seguimiento en cuidado primario y fueron educados en la interpretación de los datos. Aunque no se evidenció una diferencia mayor en el % de TIR, en el grupo con evaluación frecuente de datos del MCG se logró una reducción significativa de la HbA1c

(0,44 % \pm 0,81 %; $p = 0,0003$) (54). En una evaluación similar de Yaron *et al.* (55), se evidenciaron que el 68 % de los pacientes con DM2, usuarios del is-MCG en terapia MDI ($n = 101$), disminuyeron la HbA1c en 0,5 % y el 39 % en más de un 1 % (vs. 30,2 % y 18,6 % respectivamente, $p = 0,0023$).

Tiempo en rango en embarazo y desenlaces neonatales

Una mención especial es necesaria en el caso del TIR y el embarazo. Hasta un 6,2 % de los casos de diabetes durante la gestación corresponden a diabetes pregestacional (tanto DM1 como DM2) y globalmente 21,3 millones de los 131,4 millones de nacidos vivos de mujeres entre los 20 y los 49 años (correspondiente al 16,2 %) se encuentran afectados por hiperglucemia en el embarazo (56).

La gestación se caracteriza por un incremento de la resistencia a la insulina en el segundo y tercer trimestre, debido a la liberación de hormonas placentarias como gonadotropina coriónica humana, la hormona de crecimiento placentaria, cortisol, prolactina, factor de necrosis tumoral alfa y leptina, favoreciendo el mal control glicémico en las pacientes con DM1 durante este periodo. (57).

En un análisis con cerca de 200.000 pacientes, Battarbe *et al.* (58) documentaron que las pacientes con diabetes pregestacional presentaban mayores desen-

laces adversos neonatales, siendo los más notables el aumento de morbilidad y la muerte neonatal, vs. madres sin diabetes o con diabetes gestacional. Dentro de las complicaciones asociadas a la hiperglucemia materna se incluyen malformaciones, aborto espontáneo, macrosomía, hipoglucemia neonatal, síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, hiperbilirrubinemia e ictericia y aumento de riesgo de ingreso a cuidado intensivo neonatal (UCIN), sumadas al aumento del riesgo para toda la vida futura del neonato de obesidad y DM2 (56).

Como complicaciones obstétricas se evidencian el aumento de la frecuencia de parto por cesárea, el parto pretérmino y un mayor riesgo de preeclampsia (56). Por tanto, el control estricto de la hiperglucemia durante el embarazo se asocia con disminución del riesgo de macrosomía y de los riesgos que esta conlleva (59). Aunque en las metas de control para la gestación consideradas por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) se incluyen los valores de glucosa en ayuno < 95 mg/dl, valores posprandiales a una hora < 140 mg/dl o a dos horas < 120 mg/dl, la meta usual de HbA1c cambia a < 6 % si se logra alcanzar sin presentar hipoglucemia, pues como se mencionó anteriormente, en el embarazo los valores de HbA1c son ligeramente más bajos en el embarazo por condiciones como el aumento del volumen circulatorio



efectivo y el recambio plasmático y dicho nivel se ha asociado con disminución del riesgo de macrosomía, preeclampsia y parto pretérmino (60).

Al considerar dichas variaciones fisiológicas de la HbA1c y la no confiabilidad en presencia de anemia o que no refleja las excursiones agudas glucémicas, limitando la evaluación de hiper o hipoglucemia a lo largo del día, el uso del MCG ha incrementado en el embarazo. Un elemento a favor es que el % del *TIR* no depende de las variaciones de la vida media eritrocitaria en la gestación (56). Diferentes estudios con MCG han demostrado que un bajo porcentaje de embarazadas se encuentran en las metas del *TIR* recomendadas (mencionadas previamente en la figura 1), en especial al inicio de la gestación; sin embargo, los % del *TIR* mejoran a medida que progresa el embarazo, pasando de un 43 % - 57 % en el primer trimestre a un 56 %- 75 % en el tercer trimestre (61).

Un análisis de los perfiles obtenidos por el MCG demostró que las complicaciones como producto grande para la edad gestacional son más frecuentes en las pacientes con niveles relativamente más altos durante el día desde la medición basal, a las 24 y a las 34 semanas (62). De igual forma, aunque la proporción de pacientes que alcanzan un *TIR* > 70 %, como el ideal para desenlaces óptimos es muy bajo (entre el 50 % y el 60 % según la edad gestacional), el análisis de los estudios clínicos plantea que la disminución de un 5 % del *TIR* entre 63-140 mg/dl en el segundo y tercer trimestre se asocia con un incremento del riesgo de producto grande para la edad gestacional, hipoglucemia neonatal e ingreso a UCIN (63). Un ensayo clínico controlado, con uso de rt-MCG, demostró que el uso del dispositivo aumenta el % del *TIR* (hasta 68 %), con una menor incidencia de desenlaces como grande para edad gestacional (OR 0,51, IC 95 %

0,28-0,9, $p = 0,0210$), ingreso a UCIN mayor a 24 h (OR 0,48, IC 95 % 0,26-0,86, $p = 0,0157$), hipoglucemia neonatal (OR 0,45, IC 95 % 0,22-0,89, $p = 0,0250$) y acortamiento de estancia hospitalaria en un día ($p = 0,0091$) (64). A partir de estos datos se calculó que el número necesario a tratar (NNT) para prevenir un producto grande para la edad gestacional e ingreso a UCIN > 24 h con el uso de rt-MCG es de seis y para evitar hipoglucemia con requerimiento de dextrosa es de ocho (61). Con la evidencia reciente y los datos del impacto clínico, en la actualización de las guías del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de diabetes en el embarazo de 2020, se incluyó en las recomendaciones el uso del rt-MCG y el is-MCG en el manejo de las pacientes gestantes con DM1, en miras de lograr las metas glucémicas y mejorar los desenlaces neonatales (65).

Conclusiones

Aunque la HbA1c continúa siendo uno de los estándares para la evaluación del control glucémico, se ha hecho evidente en la práctica y en los estudios clínicos que, en muchas instancias, las nuevas métricas derivadas de las tecnologías actuales, y en particular el % del TIR, complementan la visión de esta. Todos los biomarcadores actuales tienen ventajas y limitaciones, por tanto, debemos expandir nuestra definición del control

óptimo glucémico, incluyendo la HbA1c y las métricas que reflejan la naturaleza dinámica de la glucosa.

La evidencia apoya el surgimiento del TIR como un parámetro clave, simple, intuitivo y capaz de reflejar los efectos agudos de la terapia (farmacológica y no farmacológica), haciendo ya parte de la comunicación entre los pacientes y el personal de salud, convirtiéndose en una herramienta adicional educativa y motivadora. Ese mismo dinamismo permite que se adapte a poblaciones específicas como meta diferencial en el caso del adulto mayor, niños y adolescentes, pacientes con alto riesgo de hipoglucemia o gestantes.

De igual forma, su correlación inversamente proporcional con la HbA1c y la demostración reciente de su asociación con el riesgo de complicaciones a largo plazo, hacen que un objetivo adicional de la terapia en DM1 y DM2 sea el incremento del % del TIR, reduciendo el TBR, el TAR y la variabilidad glucémica en la mayor medida posible, logrando un control más integral de estas patologías. Posiblemente, con el crecimiento y el fortalecimiento de la evidencia clínica pueda llegar más allá y convertirse en uno de los desenlaces estándar en los

estudios clínicos y por qué no, en un elemento con propósitos regulatorios.

Referencias

- [1] Beck RW, Connor CG, Mullen DM, Wesley DM, Bergenstal RM. The fallacy of average: how using HbA1c alone to assess glycemic control can be misleading. *Diabetes Care*. 2017 ag.;40(8):994-9. <https://doi.org/10.2337/dc17-0636> ↑Ver páginas 18, 21
- [2] Campbell L, Pepper T, Shipman K. HbA1c: a review of non-glycaemic variables. *J Clin Pathol*. 2019 en.;72(1):12-9. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2017-204755> ↑Ver páginas 19, 22
- [3] American Diabetes Association. Diabetes technology: standards of medical care in diabetes 2021. *Diabetes Care*. 2021 en.;44(supl. 1):S85-99. <https://doi.org/10.2337/dc21-S007> ↑Ver páginas 19, 23, 29
- [4] Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, *et al.* International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2017 dic.;40(12):1631-40. <https://doi.org/10.2337/dc17-1600> ↑Ver páginas 19, 21, 23, 24, 29
- [5] Oppenheimer M, Jensen R, Huntington MK. When 7 isn't 7: glycohemoglobin and chronic kidney disease. *S D Med*. 2013 febr.;66(2):59-61. ↑Ver páginas 19
- [6] Leters-Westra E, Schindhelm RK, Bilo HJ, Slingerland RJ. Haemoglobin A1c: historical overview and current concepts. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013 febr. 1;99(2):75-84. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.10.007> ↑Ver páginas 19, 20, 21
- [7] Weykamp C. HbA1c: a review of analytical and clinical aspects. *Ann Lab Med*. 2013 nov.;33(6):393-400. <https://doi.org/10.3343/alm.2013.33.6.393> ↑Ver páginas 19, 21, 22
- [8] Consensus Committee. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care*. 2007 sept. 1;30(9):2399-400. <https://doi.org/10.2337/dc07-9925> ↑Ver página 20, 21
- [9] American Diabetes Association. Classification and diagnosis of

- diabetes: standards of medical care in diabetes 2021. *Diabetes Care*. 2021 en.;44(supl. 1):S15-33. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>
↑Ver páginas 20, 22
- [10] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977- 86. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401> ↑Ver página 21
- [11] Nathan DM, for the DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014 en.;37(1):9-16. <https://doi.org/10.2337/dc13-2112> ↑Ver página 21
- [12] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. 1998 sept.;352(9131):837-53. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6) ↑Ver página 21
- [13] American Diabetes Association. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes 2021. *Diabetes Care*. 2021 en.;44(supl. 1):S73-84. <https://doi.org/10.2337/dc21-S006>
↑Ver página 21
- [14] American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care*. 2017 en.;40(supl. 1):S64-74. <https://doi.org/10.2337/dc17-S011>
↑Ver página 21
- [15] Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, *et al*. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2020 executive summary. *Endocr Pract*. 2020 en.;26(1):107-39. <https://doi.org/10.4158/CS-2019-0472> ↑Ver página 21
- [16] Vigersky RA, McMahon C. The relationship of hemoglobin A1C to time-in-range in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019 febr. 1;21(2):81-5. <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0310>
↑Ver páginas 21, 24
- [17] Panzer S, Kronik G, Lechner K, Bettelheim P, Neumann E, Dudczak R. Glycosylated hemoglobins (GHb): an index of red cell survival. *Blood*.

- 1982 jun. 1;59(6):1348-50. <https://doi.org/10.1182/blood.V59.6.1348.bloodjournal5961348>
↑Ver página 21, 22
- [18] Ng JM, Cooke M, Bhandari S, Atkin SL, Kilpatrick ES. The effect of iron and erythropoietin treatment on the A1C of patients with diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Care*. 2010 nov. 1;33(11):2310-3. <https://doi.org/10.2337/dc10-0917> ↑Ver página 22
- [19] Nielsen LR, Ekbom P, Damm P, Glumer C, Frandsen MM, Jensen DM, *et al.* HbA1c levels are significantly lower in early and late pregnancy. *Diabetes Care*. 2004 my. 1;27(5):1200-1. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.5.1200> ↑Ver página 22
- [20] Saaddine JB, Fagot-Campagna A, Rolka D, Narayan KMV, Geiss L, Eberhardt M, *et al.* Distribution of HbA1c levels for children and young adults in the U.S.: third national health and nutrition examination survey. *Diabetes Care*. 2002 ag. 1;25(8):1326-30. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.8.1326>
↑Ver página 22
- [21] Herman WH, Dungan KM, Wolfenbuttel BHR, Buse JB, Fahrback JL, Jiang H, *et al.* Racial and ethnic differences in mean plasma glucose, hemoglobin A1c, and 1,5-anhydroglucitol in over 2000 patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 my. 1;94(5):1689-94. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1940>
↑Ver página 22
- [22] Paterson AD. HbA1c for type 2 diabetes diagnosis in africans and african americans: personalized medicine now! *PLOS Med*. 2017 sept. 12;14(9):e1002384. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002384> ↑Ver página 22
- [23] Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet Lond Engl*. 2008 en.;371(9606):64-74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60073-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60073-2) ↑Ver página 22
- [24] Megia A, Näf S, Herranz L, Serrat N, Yañez R, Simón I, *et al.* The usefulness of HbA1c in postpartum reclassification of gestational diabetes: HbA1c in postpartum reclassification. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2012 jun.;119(7):891-4. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03325.x> ↑Ver página 22
- [25] Picón MJ, Murri M, Muñoz A, Fernández-García JC, Gómez-Huelgas

- R, Tinahones FJ. Hemoglobin A1c versus oral glucose tolerance test in postpartum diabetes screening. *Diabetes Care*. 2012 ag. 1;35(8):1648-53. <https://doi.org/10.2337/dc11-2111> ↑Ver página 22
- [26] Welsh KJ, Kirkman MS, Sacks DB. Role of glycosylated proteins in the diagnosis and management of diabetes: research gaps and future directions. *Diabetes Care*. 2016 ag.;39(8):1299-306. <https://doi.org/10.2337/dc15-2727> ↑Ver página 22
- [27] Eckhardt BJ, Holzman RS, Kwan CK, Baghdadi J, Aberg JA. Glycosylated hemoglobin A1c as screening for diabetes mellitus in HIV-infected individuals. *AIDS Patient Care STDs*. 2012 abr.;26(4):197-201. <https://doi.org/10.1089/apc.2011.0379> ↑Ver página 23
- [28] Kim C, Bullard KM, Herman WH, Beckles GL. Association between iron deficiency and a1c levels among adults without diabetes in the national health and nutrition examination survey, 1999-2006. *Diabetes Care*. 2010 abr. 1;33(4):780-5. <https://doi.org/10.2337/dc09-0836> ↑Ver página 23
- [29] Longo R, Sperling S. Personal versus professional continuous glucose monitoring: when to use which on whom. *Diabetes Spectr Publ Am Diabetes Assoc*. 2019 ag.;32(3):183-93. <https://doi.org/10.2337/ds18-0093> ↑Ver página 23
- [30] Maiorino MI, Signoriello S, Maio A, Chiodini P, Bellastella G, Scappaticcio L, *et al*. Effects of continuous glucose monitoring on metrics of glycemic control in diabetes: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2020 my.;43(5):1146-56. <https://doi.org/10.2337/dc19-1459> ↑Ver páginas 23
- [31] Gandhi GY, Kovalaske M, Kudva Y, Walsh K, Elamin MB, Beers M, *et al*. Efficacy of continuous glucose monitoring in improving glycemic control and reducing hypoglycemia: a systematic review and meta-analysis of randomized Trials. *J Diabetes Sci Technol*. 2011 jul. 1;5(4):952-65. <https://doi.org/10.1177/193229681100500419> ↑Ver página 23
- [32] Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, *et al*. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019 ag.;42(8):1593-603. ↑Ver páginas 24, 26, 29

- [33] Bellido V, Pinés-Corrales PJ, Villar-Taibo R, Ampudia-Blasco FJ. Time-in-range for monitoring glucose control: is it time for a change? *Diabetes Res Clin Pract.* 2021 jul.;177:108917. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108917> ↑Ver páginas 24, 26
- [34] Wright LA-C, Hirsch IB. Metrics beyond hemoglobin A1C in diabetes management: time in range, hypoglycemia, and other parameters. *Diabetes Technol Ther.* 2017 my. 1;19(supl. 2):S16-26. <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0029> ↑Ver página 24
- [35] Advani A. Positioning time in range in diabetes management. *Diabetología.* 2020 febr.;63(2):242-52. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05027-0> ↑Ver páginas 24, 26
- [36] Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, *et al.* Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care.* 2019 mzo.;42(3):400-5. <https://doi.org/10.2337/dc18-1444> ↑Ver página 24, 25
- [37] Lu J, Ma X, Zhou J, Zhang L, Mo Y, Ying L, *et al.* Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2018 nov.;41(11):2370-6. <https://doi.org/10.2337/dc18-1131> ↑Ver página 25
- [38] Yang J, Yang X, Zhao D, Wang X, Wei W, Yuan H. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with painful diabetic polyneuropathy. *J Diabetes Investig.* 2021;12(5):828-36. <https://doi.org/10.1111/jdi.13394> ↑Ver página 25
- [39] Sharma M, Kasliwal R, Bansal M, Desai D. Carotid intima-media thickness: Current evidence, practices, and Indian experience. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18(1):13. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.126522> ↑Ver página 25
- [40] Lu J, Ma X, Shen Y, Wu Q, Wang R, Zhang L, *et al.* Time in range is associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2020 febr. 1;22(2):72-8. <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0251> ↑Ver páginas 25, 26
- [41] Lu J, Wang C, Shen Y, Chen L, Zhang L, Cai J, *et al.* Time in range in relation to all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care.* 2021 febr.;44:549-55. <https://doi.org/10.2337/dc20-2000>

- doi.org/10.2337/dc20-1862
↑Ver página 27
- [42] Šoupal J, Petruželková L, Grunberger G, Hásková A, Flekač M, Matoulek M, *et al.* Glycemic outcomes in adults with T1D are impacted more by continuous glucose monitoring than by insulin delivery method: 3 years of follow-up from the comisair study. *Diabetes Care.* 2020 en.;43(1):37-43. <https://doi.org/10.2337/dc19-0888> ↑Ver página 27
- [43] Visser MM, Charleer S, Fieuws S, De Block C, Hilbrands R, Van Huffel L, *et al.* Comparing real-time and intermittently scanned continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes (ALERTT1): a 6-month, prospective, multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet.* 2021 jun.;397(10291):2275-83. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00789-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00789-3) ↑Ver página 28
- [44] Evans M, Welsh Z, Ells S, Seibold A. The impact of flash glucose monitoring on glycemic control as measured by HbA1c: a meta-analysis of clinical trials and real-world observational studies. *Diabetes Ther.* 2020 en.;11(1):83-95. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00720-0> ↑Ver página 28
- [45] Charleer S, De Block C, Van Huffel L, Broos B, Fieuws S, Nobels F, *et al.* Quality of life and glucose control after 1 year of nationwide reimbursement of intermittently scanned continuous glucose monitoring in adults living with type 1 diabetes (future): a prospective observational real-world cohort study. *Diabetes Care.* 2020 febr.;43(2):389-97. <https://doi.org/10.2337/dc19-1610> ↑Ver página 28
- [46] Stimson RH, Dover AR, Ritchie SA, Wright RJ, McKnight JA, Zammitt NN, *et al.* HbA1c response and hospital admissions following commencement of flash glucose monitoring in adults with type 1 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020 jul.;8(1):e001292. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001292> ↑Ver página 28
- [47] Hansen KW. Effects of unrestricted access to flash glucose monitoring in type 1 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2020 mzo. 19;3(3):e00125. <https://doi.org/10.1002/edm2.125> ↑Ver página 28
- [48] Lameijer A, Fokkert MJ, Edens MA, Slingerland RJ, Bilo HJG, van Dijk PR. Determinants of HbA1c reduction with freestyle libre flash glucose monitoring (FLARE-NL 5). *J Clin Transl Endocrinol.* 2020 dic.;22:100237.

- <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2020.100237> ↑Ver página 28
- [49] Tyndall V, Stimson RH, Zammitt NN, Ritchie SA, McKnight JA, Dover AR, *et al.* Marked improvement in HbA1c following commencement of flash glucose monitoring in people with type 1 diabetes. *Diabetología*. 2019 ag.;62(8):1349-56. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4894-1> ↑Ver página 28
- [50] Laurenzi A, Caretto A, Barrasso M, Bolla AM, Dozio N, Molinari C, *et al.* Frequency of flash glucose monitoring readings, hemoglobin A1c and time in range: a real life study in adults with type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. 2020 nov.;57(11):1395-7. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01577-7> ↑Ver página 28
- [51] Paris I, Henry C, Pirard F, Gérard A, Colin IM. The new FreeStyle libre flash glucose monitoring system improves the glycaemic control in a cohort of people with type 1 diabetes followed in real-life conditions over a period of one year. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2018;1(3):e00023. <https://doi.org/10.1002/edm2.23> ↑Ver página 28
- [52] Dunn TC, Xu Y, Hayter G, Ajjan RA. Real-world flash glucose monitoring patterns and associations between self-monitoring frequency and glycaemic measures: a european analysis of over 60 million glucose tests. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 mzo.;137:37-46. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.12.015> ↑Ver página 28
- [53] Martens T, Beck RW, Bailey R, Ruedy KJ, Calhoun P, Peters AL, *et al.* Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes treated with basal insulin: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021 jun. 8;325(22):2262-72. ↑Ver página 28, 29
- [54] Ajjan RA, Jackson N, Thomson SA. Reduction in HbA1c using professional flash glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes patients managed in primary and secondary care settings: a pilot, multicentre, randomised controlled trial. *Diab Vasc Dis Res*. 2019 jul. 1;16(4):385-95. <https://doi.org/10.1177/1479164119827456> ↑Ver página 30
- [55] Yaron M, Roitman E, Aharon-Hananel G, Landau Z, Ganz T, Yanuv I, *et al.* Effect of flash glucose monitoring technology on glycemic control and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2019

- jul.;42(7):1178-84. <https://doi.org/10.2337/dc18-0166> ↑Ver página 30
- [56] McCance DR, Casey C. Type 1 diabetes in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019 sept.;48(3):495-509. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.05.008> ↑Ver páginas 30, 31
- [57] Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, *et al.* Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care.* 2008 my. 1;31(5):1060-79. <https://doi.org/10.2337/dc08-9020> ↑Ver página 30
- [58] Battarbee AN, Venkatesh KK, Aliaga S, Boggess KA. The association of pregestational and gestational diabetes with severe neonatal morbidity and mortality. *J Perinatol.* 2020 febr.;40(2):232-9. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0516-5> ↑Ver página 30
- [59] Geurtsen ML, van Soest EEL, Voerman E, Steegers EAP, Jaddoe VWV, Gaillard R. High maternal early-pregnancy blood glucose levels are associated with altered fetal growth and increased risk of adverse birth outcomes. *Diabetología.* 2019;62(10):1880-90. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4957-3> ↑Ver página 30
- [60] American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes 2021. *Diabetes Care.* 2021 en. 1;44(supl.1):S200- 10. <https://doi.org/10.2337/dc21-S014> ↑Ver página 31
- [61] Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, *et al.* Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *The Lancet.* 2017 nov.;390(10110):2347-59. ↑Ver páginas 31, 32
- [62] Scott EM, Feig DS, Murphy HR, Law GR. Continuous glucose monitoring in pregnancy: importance of analyzing temporal profiles to understand clinical outcomes. *Diabetes Care.* 2020 jun.;43(6):1178-84. <https://doi.org/10.2337/dc19-2527> ↑Ver página 31
- [63] Murphy HR. Continuous glucose monitoring targets in type 1 diabetes pregnancy: every 5% time in range matters. *Diabetología.* 2019 jul.;62(7):1123-8. <https://doi.org/10.1007/>

s00125-019-4904-3
página 31

↑Ver

[64] Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, *et al.* Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *The Lancet.* 2017;390(10110):2347-59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32400-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32400-5) ↑Ver página 32

[65] National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. *Diabetes Pregnancy.* 2020; 2020 dic. 16. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3> ↑Ver página 32

[66] Vigersky RA, McMahon C. The relationship of hemoglobin A1C to time-in-range in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2019 febr. 1;21(2):81-5. <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0310> ↑Ver página 27

Cómo citar:

Gómez-Medina AM, Marín-Sánchez A, Henao-Carrillo DC. Tiempo en rango: del concepto a la implementación. *Rev. Colomb. Endocrinol. Diabet. Metab.* 2021. 8(1): 17-41. <https://doi.org/10.53853/encr.8.1.702>



Consensos, recomendaciones, guías y perspectivas

Capítulo 3

Tecnología en enfermedad disglucémica: monitoreo continuo de glucosa más allá de la diabetes

Alejandro Marín-Sánchez 

<https://orcid.org/0000-0003-1717-1642>

Médico internista, endocrinólogo, director médico EndoEje

Docente Adscrito de la Universidad Tecnológica de Pereira

Presidente del Capítulo Eje Cafetero

Miembro del Comité de Tecnología Innovación y Desarrollo en Endocrinología

Miembro de número de la ACE, Pereira

Audrey Mary Matallana-Rhoades

<https://orcid.org/0000-0002-9332-3778>

Médica endocrinóloga y pediatra del Hospital Universitario del Valle

Coordinadora del Comité de Endocrinología Pediátrica

Miembro de número de la ACE, Cali

 **Autor de correspondencia:** Alejandro Marín-Sánchez, Carrera 18 No 12-75, Megacentro Pinares, 506 Torre 2, Pereira, Risaralda, Colombia. Correo-e: endoeje@gmail.com



**Asociación Colombiana
de Endocrinología,
Diabetes y Metabolismo**
Fundada en 1950

Tecnología en enfermedad disglucémica: monitoreo continuo de glucosa más allá de la diabetes

A. Marín-Sánchez  y A. Matallana-Rhoades 

Resumen

Propósito. La disponibilidad más amplia de los dispositivos de monitoreo continuo de glucosa, sumada a su mayor precisión, mejoras técnicas y análisis de perfiles de glucosa por diferentes métodos han generado un gran impacto en el manejo de la diabetes, en particular en esquemas avanzados de insulinización. Por la gran cantidad de información generada y los potenciales beneficios clínicos en la evaluación metabólica, el monitoreo continuo de glucosa ha ganado nuevos espacios de aplicación. La presente revisión considera la extensión del uso más allá de los pacientes diabéticos o inclusive en sujetos sanos.

Contenidos. Se exploran las posibilidades de utilización y la evidencia disponible en condiciones como prematuros, pacientes pediátricos con hiperinsulinismo y en el contexto del cuidado intensivo, ámbito donde ha crecido su potencial gracias a situaciones como la actual pandemia de COVID-19. En el caso de pacientes adultos se explora su uso en todas las fases de la ahora considerada enfermedad crónica disglucémica, incluyendo la prediabetes y la resistencia a la insulina.

Conclusiones. Finalmente se realiza una revisión de otras condiciones donde ha ganado terreno como el exceso de corticoides, hiperglucemia de estrés, hipoglucemia no asociada a medicamentos, insulinoma o postcirugía bariátrica, analizando sus potenciales aplicaciones futuras.

Palabras clave: monitoreo continuo de glucosa, neonatos, unidad de cuidados intensivos, hiperglucemia de estrés, corticoides, hipoglucemia, cirugía bariátrica

Introducción

Actualmente tenemos marcadores bioquímicos glucémicos como la hemoglobina glicosilada (HbA1c), la glucosa capilar (glucometrías) o las mediciones plasmáticas, sin embargo estos parámetros en ocasiones no alcanzan a reflejar elementos como las variaciones agudas, excursiones altas o bajas y perfiles a través del día (1). Es por esto que el monitoreo continuo de glucosa (MCG) se ha posicionado

como una herramienta que va más allá de los parámetros de laboratorio convencionales y ofrece una visión más amplia del comportamiento metabólico glucémico, por elementos como cambios rápidos, diferencias inter e intradiarias y predicción de hipoglucemia.

Con su evolución, mejoras técnicas y mayor precisión al compararlo con mediciones en sangre, el MCG permite el análisis de perfiles diarios de glucosa y métricas múltiples adicionales. Su mayor disponibilidad ha permitido que forme

parte de la evaluación cotidiana en el manejo ambulatorio de la diabetes, particularmente en pacientes en manejo con esquemas avanzados de insulinización, pero también se ha abierto espacio en otros contextos clínicos.

Aspectos básicos del MCG

Los sistemas de MCG se componen de un sensor, el cual realiza la medición de la glucosa en el líquido intersticial en intervalos de uno a cinco minutos y un transmisor que recolecta la información y la dirige a un tercer componente (receptor), responsable de la visualización de los datos (2, 3). La mayoría de MCG realizan la medición intersticial por sensores electroquímicos enzimáticos mediante una reacción de glucosa oxidasa por dos métodos, oxígeno dependiente o por un mediador-redox activo (que reemplaza al oxígeno). En la reacción, la glucosa se convierte a ácido glucónico y las concentraciones de glucosa son determinadas monitorizando el consumo de oxígeno, la generación de peróxido de hidrógeno o la oxidación del mediador reducido, siendo este producto interpretado por su relación concentración-dependiente como un valor específico de glucosa (4–8).

Aunque las diferencias en las comparaciones capilar e intersticial han mejorado con los métodos matemáticos de interpretación y la tecnología de los

sensores, fisiológicamente existe una diferencia de tiempo (*time lag*) para que se reflejen las variaciones de concentración entre ambos espacios, en especial cuando se presentan cambios rápidos como durante el ejercicio o inmediatamente después de comer (3, 6, 9).

Al incluirse en los modelos el uso de calibraciones (por mediciones capilares, algunas necesarias durante el uso y otras definidas de fábrica), los algoritmos incorporan los datos previos y futuros en los cálculos, por lo que son una aproximación al “tiempo real”, empleando modelos de regresión y de tendencias (10). Aunque inicialmente la diferencia de tiempo “instrumental” se ha estimado en 15 minutos, con las mejoras técnicas se ha logrado reducir a menos de ocho minutos y se ha establecido que el retraso “fisiológico” está cerca de cinco minutos (ver figura 1) (9, 11–13).

Además de esta variación, se pueden presentar diferencias por factores que modifiquen la irrigación sanguínea (zona de ubicación, actividad física) (14, 15), sustancias químicas que interactúan con las cargas eléctricas o medicamentos y sustancias de uso común, con algunas diferencias según el dispositivo (lisinopril, albuterol, acetaminofén, atenolol, vino tinto, ácido ascórbico, tetraciclinas).

Diferencias entre glucosa en plasma o capilar vs el sensor de MCG

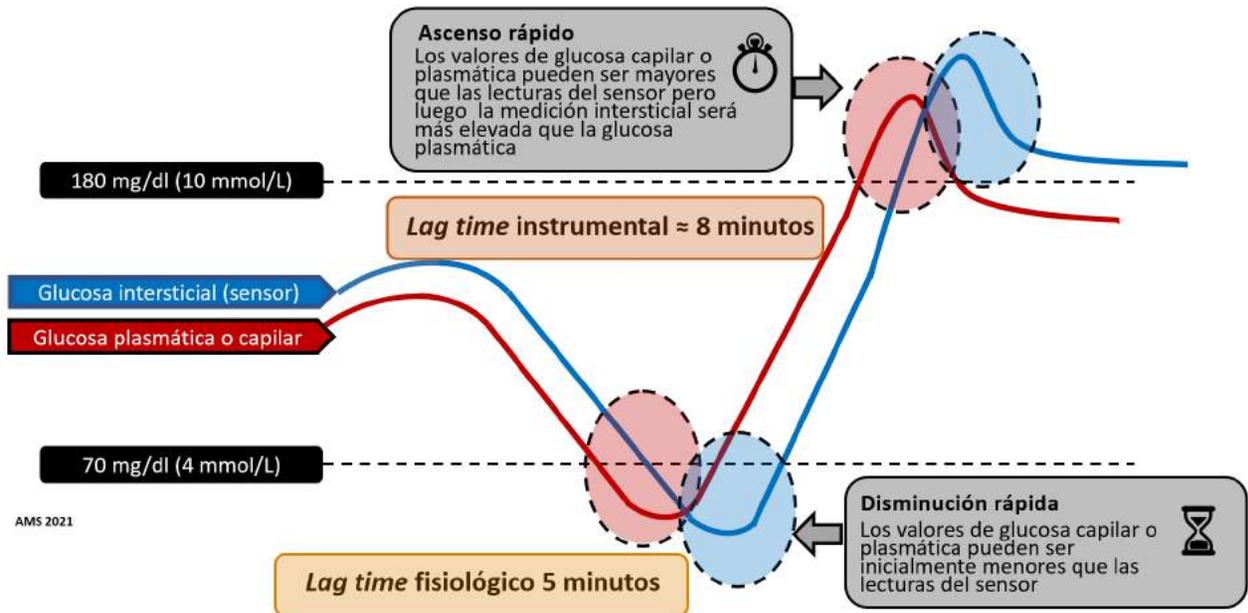


Figura 1. Diferencia capilar e intersticial en mediciones del MCG, *time lags* fisiológico e instrumental

Fuente: adaptado de referencias (9, 11–13).

Aunque las diferencias en valores extremos han mejorado notoriamente, aún se recomienda la confirmación de valores < 70 o > 200 mg/dl con mediciones capilares (7, 16–19).

Contamos con dos tipos de dispositivos: los primeros de tipo personal, de propiedad del paciente, no enmascarados o cegados, destinados para un uso frecuente o continuo. Estos pueden brindar resultados de dos maneras, por retroalimentación en tiempo real (rt-MCG) o por un escaneo a demanda o intermitente (is-MCG), también denominados *flash*. Los segundos son los MCG utilizados para diagnóstico médico, con datos que

pueden ser o no cegados-enmascarados, para uso por corto tiempo (en general entre una y dos semanas), para un análisis usualmente retrospectivo (MCG profesional) (2, 3, 20).

La frecuencia de las mediciones superior a la lograda con mediciones capilares (como en la automonitorización o SMBG) genera una gran cantidad de datos, la cual debe interpretarse por métricas muy diferentes a las usuales y que pueden complementar la visión del control glucémico de las variables bioquímicas como la glucemia y la HbA1c. El MCG permite la identificación de patrones y perfiles del comportamiento glucémico,

estimaciones de variabilidad (como el coeficiente de variación: cv, entendido como la división de la desviación estándar sobre el promedio de datos y expresado como porcentaje) y nuevos objetivos de control metabólico como el tiempo en rango (TIR): tiempo pasado en un rango de metas individual, expresado como porcentaje de las medidas o como el promedio de tiempo (horas y minutos) pasado en dicha meta durante el día; o ambos (siendo lo usual una meta de TIR entre 70 y 180 mg/dl para la mayoría de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 [DM1] o tipo 2 [DM2] y no gestantes) (2, 3, 21–25).

Con un gran volumen de evidencia en diabetes, particularmente en DM1, y

con datos algo menos robustos para DM2 (26), las ventajas demostradas por los sistemas de MCG a nivel ambulatorio han generado un gran interés por evaluar su aplicación en otros contextos, incluyendo el intrahospitalario y de condiciones metabólicas más allá de la diabetes. La respuesta terapéutica de los estados hiper e hipoglucémicos y el control metabólico de diferentes condiciones clínicas tradicionalmente se ha realizado con múltiples tomas por punción capilar. Los progresos en tecnología de los sensores han permitido la consideración del uso en trastornos disglucémicos diferentes a la diabetes mellitus, tanto en pacientes pediátricos como en adultos.



A. Población pediátrica

Uso en neonatos

En neonatos son necesarias múltiples mediciones capilares (mínimo tres y máximo seis al día) según la condición de base, con mayores requerimientos en el caso de prematurez e hipoglucemia persistente, como en el hiperinsulinismo congénito. La evidencia de uso de MCG ha sido escasa, toda vez que esta tecnología no se encuentra aprobada para uso en menores de dos años.

Prematuros en UCI

Para el manejo de los recién nacidos (RN) prematuros también se requieren múltiples mediciones capilares al día para supervisar la adaptación a la vida extrauterina, vigilando la disglucemia por variabilidad en la sensibilidad a la insulina y por los altos requerimientos energéticos y nutricionales, previniendo la morbilidad y la mortalidad que pueden ocasionar las hipo e hiperglicemias y en ocasiones definir la necesidad de terapia insulínica (27, 28).

Varios estudios apoyan la utilización del MCG en prematuros. Beardsall *et al.* (29), en una evaluación multicéntrica (ocho centros europeos del estudio Nir-ture, n = 188), demostraron que durante su uso en promedio de 6,5 días, los datos del MCG se correlacionaban de forma adecuada con las mediciones de glucosa

realizadas por dispositivos de diagnóstico en el punto de atención (*Point of Care Device* - POC), ($r = 0,94$), alcanzando los criterios para una adecuada significancia clínica por una gradilla de error clínico (De Clarke y de consenso o de glucosa continua CG-EGA). Este parámetro evalúa las repercusiones clínicas de las diferencias entre la medición intersticial y la capilar, según categorías de riesgo por las acciones tomadas frente a los valores reportados (por ejemplo: aplicar insulina cuando se reporta un valor falsamente alto o administrar carbohidratos cuando los valores intersticiales se reportan falsamente bajos, con consecuencias importantes) (16, 30).

A pesar de ello, se presentaron sesgos, para los valores $> 180\text{mg/dl}$ de infravaloración y en los $< 70\text{ mg/dl}$ de sobreestimación (29). Aunque la sensibilidad y la especificidad para hipoglucemia fueron bajas, el valor potencial del MCG se encontraba no en la precisión de una lectura única, sino en su capacidad de advertir cambios en los patrones y tendencias en el control de la glucosa, sin necesidad de muestras repetidas sanguíneas. Se planteó que el MCG proveería información adicional para guiar el manejo y la necesidad de evaluaciones con muestra hemática en los niveles críticos (29).

Un estudio reciente multicéntrico europeo, abierto y aleatorizado (React) comparó el uso de rt-MCG por siete días

con el manejo estándar, por mediciones de glucosa intermitentes. Se incluyeron pacientes de < 36 semanas y < 1200 g., aunque todos los pacientes usaron el MCG (n = 70 en rt-MCG y n = 85 en manejo estándar), solo en el grupo de intervención los datos del MCG estaban disponibles para la visualización por el equipo de salud para guiar las intervenciones, como la modificación de la infusión de dextrosa o el uso de insulina (el grupo estándar MCG enmascarado). Los pacientes con uso del rt-MCG tuvieron más TIR de 47-180 mg/dl. Los infantes en manejo solo por glucometrías (con análisis retrospectivo del MCG) estuvieron expuestos al menos a un episodio de < 47 mg/dl por más de una hora. Así, el MCG permitió reducir la exposición prolongada a hiper o hipoglucemias severas, con un posible impacto en la morbilidad y mortalidad inmediata y a futuro (31).

Recién nacidos a término

En una población en Japón (n = 21) con riesgo para hipoglucemia (por factores como pequeño o grande para la edad gestacional, bajo peso al nacer o hijos de madre con diabetes) se realizó un estudio con is-MCG (con calibración de fábrica), donde se observó una buena correlación general con la glucosa sanguínea ($r = 0,67$, $p < 0,01$), se evidenció una menor precisión en los rangos de hipoglucemia,

especialmente en las primeras tres horas posinserción del sensor, con tendencia a la sobrestimación de los valores de glucosa (32). La diferencia media entre el MCG y las mediciones de glucosa fue de 9,78mg/dl (con ± 2 desviaciones estándar: SD, -24,68 a 44,25).

Por tales motivos, los autores plantean que la utilización del MCG no se puede considerar como una alternativa fuerte a la medición convencional de glucosa en la identificación de hipoglucemia, pero la información de las tendencias de las concentraciones fue útil para la detección y la prevención de estas (confirmándolas por el método capilar) (32). Los datos indican la necesidad de más estudios aleatorizados para aclarar el papel del MCG en esta población.

Hiperinsulinismo

Desde 2004 encontramos diferentes estudios que describen el rt-MCG como una alternativa segura, conveniente, eficaz y menos dolorosa para la evaluación del hiperinsulinismo congénito, permitiendo tomar decisiones acertadas.

Al igual que en las otras condiciones pediátricas mencionadas, la reducción de la precisión en los rangos de hipoglucemia no permitió que el MCG reemplazara a las mediciones capilares: sensibilidad 86-96.3 %, especificidad 70.3-81.4 %, valor predictivo positivo (VPP) 50.3-70.3 % y valor predictivo



negativo (VPN) 96.4-98 %, con diferencia promedio absoluta-relativa o MARD del 17.9 % (siendo esta el promedio del error absoluto de todos los valores del MCG comparados con el valor de referencia, p. ej. la glucometría capilar. Ideal $\leq 10\%$); sin embargo, el MCG sí logró dirigir la toma de las glucometrías por la información de las tendencias, constituyendo una guía complementaria para el tratamiento de estos casos (33–36).

UCI pediátrica

Múltiples estudios en población pediátrica y en adultos, utilizando tanto rt-MCG como is-MCG, confirman la comodidad y la seguridad del uso de estos en UCI pero con limitación en la exactitud (en especial en hipoglucemia, MARD entre 12,58 % y 12,9 %). Ambos sistemas fueron particularmente útiles en aquellos pacientes con requerimiento de aislamiento

estricto y mínima manipulación, como en el caso de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 COVID-19 y en condiciones de hiperglucemia de estrés con uso de infusiones de insulina, vasopresores, glucocorticoides, ventilación mecánica, etc. El informe aportado por la monitorización de las tendencias de glucosa permite tomar decisiones anticipadas, evitando hipoglucemias y corrigiendo hiperglucemias (37–39).

Prediabetes

En un análisis de pacientes con IMC \geq del percentil 85, con HbA1c $\geq 5,7\%$, (n = 48) y con DM2 (n = 8) se evaluaron marcadores glucémicos alternativos (fructosamina, albúmina glicada, 1,5-anhidroglucitol) y variabilidad glucémica. En la población promedio de 14,3 años, 32 % hombres, 64 % hispanos y 20 % afrodescendientes, la HbA1c se co-

relacionó con mediciones de promedio, área bajo la curva (AUC), SD, amplitud media de las excursiones glucémicas (MAGE, por sus siglas en inglés) y % de tiempo > 140 mg/dl.

Los tres marcadores bioquímicos alternativos en forma independiente se asociaron al MAGE, la fructosamina y la albúmina glicada con la SD y aun con el ajuste para la HbA1c, los marcadores continuaron prediciendo la variabilidad detectada con el MCG (40). Al ser difícil la diferenciación de prediabetes y DM2 también en la población pediátrica, la presencia de fluctuaciones en el MCG pudiera ser útil en la identificación de pacientes con glucemia anormal vs. DM2, siendo más frecuentes en esta última (40).

B. Pacientes adultos

Población normal

El análisis bajo una nueva óptica de estudios clásicos como el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) y nuevos ensayos, incluyendo ejemplos de nuestro medio (41, 42), han establecido que la HbA1c, el promedio de glucosa y las mediciones de variabilidad glucémica (VG) son determinantes del riesgo de hipoglucemia en DM1 o DM2 y pueden tener correlación con complicaciones a través de factores como el estrés oxidativo (41,

42), de allí la necesidad de establecer los valores usuales para estas métricas, a partir del comportamiento de perfiles de MCG en pacientes con tolerancia normal a la glucosa y sus cambios en condiciones no diabéticas.

En un análisis en pacientes sin diabetes (n = 78), de diferentes orígenes étnicos (incluyendo 13 hispanos), se intentó establecer la magnitud de la variabilidad glucémica por diferentes métodos, tratando de esclarecer los rangos aceptables y fisiológicos usuales de esta (25). De las múltiples mediciones de variabilidad reportadas, algunas de las más comunes tuvieron como valores de referencia “normales”: SD 0-3,0, MAGE 0,0-2,8, *lability index* (LI) 0,0-4,7, *low blood glucose index* (LBGI) 0,0-6,9 y *high blood glucose index* (HBGI) 0,0-7,7 (25).

Una de las evaluaciones con mayor número de pacientes sanos se realizó en una población china (n = 434), con uso de MCG por tres días. En esta se observó una variación de los valores de glucosa entre 104 ± 10 mg/dl a $144,2 \pm 23,3$ mg/dl, con un valor promedio para 24 h de 104 mg/dl. Los valores nocturnos fueron menores que los diurnos en $9 \pm 7\%$ ($98,6 \pm 11,3$ vs. $106 \pm 11,3$ mg/dl, $p < 0,001$), sin diferencias mayores de género. En las mediciones posprandiales no hubo diferencias entre los periodos pos 60 minutos, comparados con el desayuno ($121 \pm 21,3$ mg/dl vs. $121,7 \pm 20,9$ mg/dl

almuerzo y $123,1 \pm 26,1$ mg/dl cena), pero sí para las tomadas a los 120 minutos ($104,8 \pm 18$, $115,6 \pm 22,3$ y $119,7 \pm 21,2$ mg/dl respectivamente). El porcentaje de pacientes con valores ≥ 140 mg/dl fue de $4,1 \pm 5,8\%$ y ≤ 70 mg/dl de $2,4 \pm 5,3\%$. Con los datos planteados, los autores consideran como límite superior normal (percentil 95) para el MCG 119 mg/dl en las mediciones de 24 horas. (43).

En otra población de familiares sanos de pacientes con DM1 de la red T1D Exchange (n = 153, 7-80 años, 10% hispanos), se revisaron los patrones de MCG enmascarado por 10 días (con una calibración/día). Se obtuvieron valores promedio de 98 a 99 ± 7 mg/dl para todos los grupos, salvo los > 60 años que tuvieron un valor de 104 ± 9 mg/dl. El TIR de 40-140 mg/dl general fue del 96% (rango intercuartílico IQR 93-98) y el cv fue de $17 \pm 3\%$, con un TIR > 140 mg/dl de 2,1% (30 min/día) y < 70 mg/dl del 1,1% (15 min/día) (44).

En esta misma población se evaluó el impacto fisiológico de la dieta y el ejercicio (sin tener índice de masa corporal (IMC) para obesidad). El ejercicio indujo a una reducción de -15 mg/dl (± 18 mg/dl) desde la medición basal para el ejercicio aeróbico y de -9 ± 12 mg/dl para el ejercicio de resistencia ($p = 0,25$). Se observó una diferencia de -3 mg/dl en la noche posterior al ejercicio (85 ± 11 mg/dl vs. 82 ± 11 mg/dl, $p = 0,05$). En relación a

la ingesta, el valor promedio preprandial pasó de 93 ± 10 mg/dl a 130 ± 13 mg/dl posingesta (con promedio de tiempo al pico de 97 ± 31 minutos) (45).

Estas aproximaciones sientan las bases de unos primeros parámetros “normales” del MCG para comparaciones con estados disglucémicos. A partir de estos datos algunas compañías consideraron la posibilidad de uso del MCG con *software* específico para analizar la respuesta glucémica de sujetos normales frente a situaciones como ingesta, ejercicio, estrés o sueño; sin embargo, la evidencia ha sido discordante.

Con los datos se generaron aplicaciones para predecir las respuestas a las comidas, la mayoría utilizando el is-MCG como elemento motivacional para evitar alimentos con alto índice y carga glucémica (46) y se plantearon estudios para la evaluación e impacto de estrategias nutricionales “aumentadas” por MCG, adaptando la dieta en pacientes con y sin diabetes (algunos de ellos en curso) (47); sin embargo, un estudio reciente de validación de este enfoque plantea dudas importantes.

En el análisis de 27.489 mediciones simultáneas con dos dispositivos, un rt-MCG y otro is-MCG de 16 sujetos sin diabetes, con uso del MCG por 28 días, las respuestas posprandiales intrasujeto fueron altamente variables. El cv fue de $91,7 \pm 1,9\%$ para el is-MCG y $94,2 \pm$

2,7 % para el rt-MCG, con una importante discordancia en el mismo sujeto para los dos tipos de MCG (coeficiente de correlación Kendall $0,43 \pm 0,005$), con mediciones simultáneas muy diferentes en respuesta al mismo alimento (48). Con dichos resultados discordantes intrasujeto frente a un único estímulo, la propuesta de personalizar una “nutrición de precisión” para evitar las excursiones glucémicas puede ser prematura. La clasificación errada de las comidas como “buenas” o “malas” en términos de sus respuestas en el MCG, en personas sin diabetes, puede llegar a afectar los comportamientos de ingesta y tener consecuencias deletéreas potenciales (como trastornos alimentarios) si no se consideran otros los otros aspectos de una nutrición óptima (46, 48).

Prediabetes

Por las dificultades en el concepto de “normalidad” para variables biológicas no paramétricas como la glucosa, aún existen problemas para la clasificación diagnóstica de estados disglucémicos. Se han realizado intentos para utilizar las métricas del MCG, en particular las asociadas con variabilidad para la diferenciación de pacientes sanos vs. aquellos con intolerancia a la glucosa (IGT) o con DM2. En una serie de 62 pacientes, en un modelo matemático vectorial se aplicaron 37 índices de variabilidad a

partir de MCG para diferenciar los pacientes con IGT vs. DM2. Se incluyeron siete índices de los considerados como estadísticos “gruesos” del MCG (promedio, DS, CV, mediana, IQR e índice J). Al complementar las determinaciones con variables clínicas diferentes a la HbA1c (edad, género, IMC y circunferencia de cintura) se logró la diferenciación de los dos estados disglucémicos con una precisión del 87,1 % (49).

En otro modelo de *machine learning* aplicado en 102 pacientes (34 sanos, 39 con IGT, 29 con DM2), se consideraron 25 índices de variabilidad a partir de los perfiles de MCG. En un primer paso de diferenciación entre los sujetos sanos vs. los que tenían IGT y DM2, la precisión fue del 91,4 %. En el segundo paso para la diferenciación entre IGT y DM2, la precisión fue del 79,5 %. Para la clasificación general en las tres clases, la precisión fue del 86,6 % (50).

Dichos estudios resaltan la importancia de las diferencias sutiles de variabilidad glucémica identificadas por MCG, con una buena precisión para la clasificación de los distintos estados metabólicos; sin embargo, la complejidad de los modelos limita su utilización en la práctica clínica usual.

Un estudio más reciente con 100 participantes, predominantemente mexicanos (79 mujeres, 86 % hispanos/latinos, edad $54,6 \pm 12$ años) buscaba diferenciar



por MCG los pacientes con DM2 ($n = 28$) de aquellos en categorías de riesgo (con $HbA1c < 5,7\%$, $n = 32$) y prediabetes ($n = 40$). El TIR de 140-180 mg/dl no fue diferente en el periodo nocturno, pero durante el día fue significativamente mayor para los pacientes con prediabetes vs. los pacientes en riesgo (mediana de 5,4 %, IQR 2,0-9,7 % vs. 1,1 IQR 0,4-3,7 %, $p < 0,01$). En los pacientes con DM2, el TIR de 140-180mg/dl fue mayor en el periodo nocturno que en los prediabéticos (15,2, IQR 6,8-35,6 % vs. 0,4, IQR 0-1,5 %) y que los pacientes en riesgo (0, IQR 0-7 %, $p < 0,0001$). De igual forma, en DM2 el TIR de 140-180 mg/dl fue mayor al resto del día vs. los pacientes con riesgo y con prediabetes combinados (27,8, IQR 18,5- 34,3, $p < 0,0001$). El tiempo en las metas de 70-140mg/dl en el día tuvo una correlación significativa con la HbA1c ($r =$

0,72, $p < 0,0001$), con iguales resultados tras ajustar para edad, género, IMC y perímetro de cintura ($p < 0,0001$) (51).

El fenómeno del alba (*dawn phenomenon*: DP) también se ha considerado como un parámetro evaluable en el MCG para la diferenciación de la disglucemia. Este corresponde a la hiperglucemia espontánea o el aumento de la cantidad de insulina necesaria para mantener la normoglucemia en las horas iniciales de la mañana o al final de la madrugada (no asociada a hipoglucemia nocturna).

En una población china de 781 pacientes (glucosa normal $n = 360$, IGT $n = 173$, DM2 reciente $n = 248$) se evaluó la diferenciación por MCG, gracias a la magnitud del DP (considerando relevante un aumento de 20 mg/dl). El DP se evidenció en 8,9 % de los pacientes normales, 30,1 % en prediabetes y 52,4 % en DM2. En

los pacientes con DP el TIR fue menor ($p < 0,04$) y el cv fue mayor ($p < 0,04$). En el subgrupo de pacientes con DP con DM2 el TIR fue 7,0 % menor (1,68 horas) y el cv fue 3 % mayor, con una HbA1c 0,6 % más alta ($p < 0,05$) (52). El MCG también se ha utilizado para evaluar intervenciones en prediabetes, impactando en cambios de comportamientos y desenlaces glucémicos, pero la evidencia es limitada.

En una revisión de estudios prospectivos con intervención de al menos ocho semanas, solo cinco estudios no incluían medicamentos y consideraban cambios comportamentales, pero en realidad solo uno correspondía a población prediabética y el resto incluían pacientes con DM2. En la intervención con rt-MCG se planteó una variabilidad glucémica basal importante, pero no se demostró disminución de esta o variación en el peso tras seis meses de intervención, con una limitación importante por no cuantificación específica de la dieta o la actividad física y dificultades en el uso e interpretación de los datos del rt-MCG por el paciente (53).

Algunos estudios piloto, con intervenciones con ejercicio, tienen la desventaja de no reportar cambios de HbA1c (53). Una de estas intervenciones evaluó a pacientes con DM2 y prediabetes en un

programa con ejercicio ($n = 7$) o actividad física con MCG ($n = 6$). No se reportaron cambios objetivos como HbA1c o peso, pero se informaron resultados positivos desde el inicio del programa a un mes de seguimiento, con mejor capacidad de automonitoreo ($p < 0,001$), ajuste de metas ($p = 0,01$), mayor adherencia ($p = 0,03$), registro posterior a programas adicionales de ejercicio ($p = 0,048$) y disminución de perímetro de cintura ($p < 0,05$) (54).

En otra intervención pequeña ($n = 15$, $54,5 \pm 9,1$ años, HbA1c $5,9 \pm 0,23$ %, $35,8 \pm 4,7$ kg/m²), el uso de MCG y una dieta baja en carbohidratos (100 g/día) logró una reducción de solo -1,4 libras ($p = 0,02$), pero con una disminución de -0,71 % de HbA1c ($p < 0,001$), aunque con una reducción del % TIR sobre la meta y el promedio diario no significativos (7,1 % vs. 4,5 %, $p = 0,16$ y 103,8 vs. 102,9 mg/dl, $p = 0,67$). La aceptación de la reducción de carbohidratos y el uso del MCG con una satisfacción del 93 %, permitió que el dispositivo fuera una herramienta para visualizar el impacto de la ingesta, llevando a cambios dietarios y a una reducción clínicamente significativa de la HbA1c (55).

Exceso de glucocorticoides e hiperglucemia de estrés

Series de casos de *cushing* han evidenciado que el aumento de los gluco-

corticoides endógenos resulta en el aumento de glucosa, particularmente tras una carga oral, por una reducción de la sensibilidad a la insulina y compromiso de función de los islotes (56). En el caso del aporte exógeno de estos (por ejemplo en enfermedad pulmonar obstructiva crónica), se ha evidenciado una variación dependiendo del tipo, dosis y ruta de administración, así como en las respuestas, pues algunos pacientes presentan valores normales o levemente elevados en ayuno o inclusive hipoglucemia matutina, con aumentos importantes vespertinos o nocturnos, en particular con excursiones postprandiales (57).

La identificación de esta variabilidad intradía depende ampliamente del número de mediciones glucémicas, en particular capilares, y el énfasis en la evaluación posprandial, por lo cual el MCG, en algunas series, ha demostrado un mejor desempeño diagnóstico, con un adecuado reconocimiento de los patrones y guiando la modificación de terapia, dosis, tiempo de administración de medicamentos o variaciones en la ingesta para disminuir el impacto glucémico (ver figura 2) (56).

Al igual que en lo mencionado para la población pediátrica, el uso del MCG a nivel hospitalario, particularmente en la pandemia de COVID-19, ha generado evidencia de su gran potencial en situaciones como la hiperglucemia de estrés y

el uso de corticoides, más allá de su uso en pacientes con terapia insulínica (37). Algunas intervenciones en UCI han sugerido el impacto positivo en protocolos de ajuste de dosis de insulina con disminución de valores promedio y frecuencia de hipoglucemia, aunque los resultados en otras han sido discordantes.

Aunque consensos plantean que el MCG puede no ser aplicable a todos los pacientes en UCI, en las poblaciones de riesgo por variabilidad glucémica o hipoglucemia sería beneficioso, incluyendo a los pacientes con infusión de insulina intravenosa, altas dosis de corticoides, terapia médica nutricional inductora de hiperglucemia, de cirugía cardíaca, trasplantes o cirugía cerebral por trauma o compromiso vascular, enfermedad renal o hepática avanzada o con hipoglucemia inadvertida, idealmente en combinación con las mediciones periódicas con dispositivos POC para una evaluación consistente de su precisión (37, 58).

A pesar de haberse sugerido beneficios en las poblaciones quirúrgicas mencionadas, la inconsistencia de resultados ($MARD > 10\%$) limita la recomendación del uso del MCG en el contexto perioperatorio general, por dificultades técnicas durante la cirugía hasta en un 60% de los casos (atribuidas a interferencias como el electrocauterio), aunque, en el periodo posquirúrgico inmediato hay una mejoría importante de la consistencia de reportes

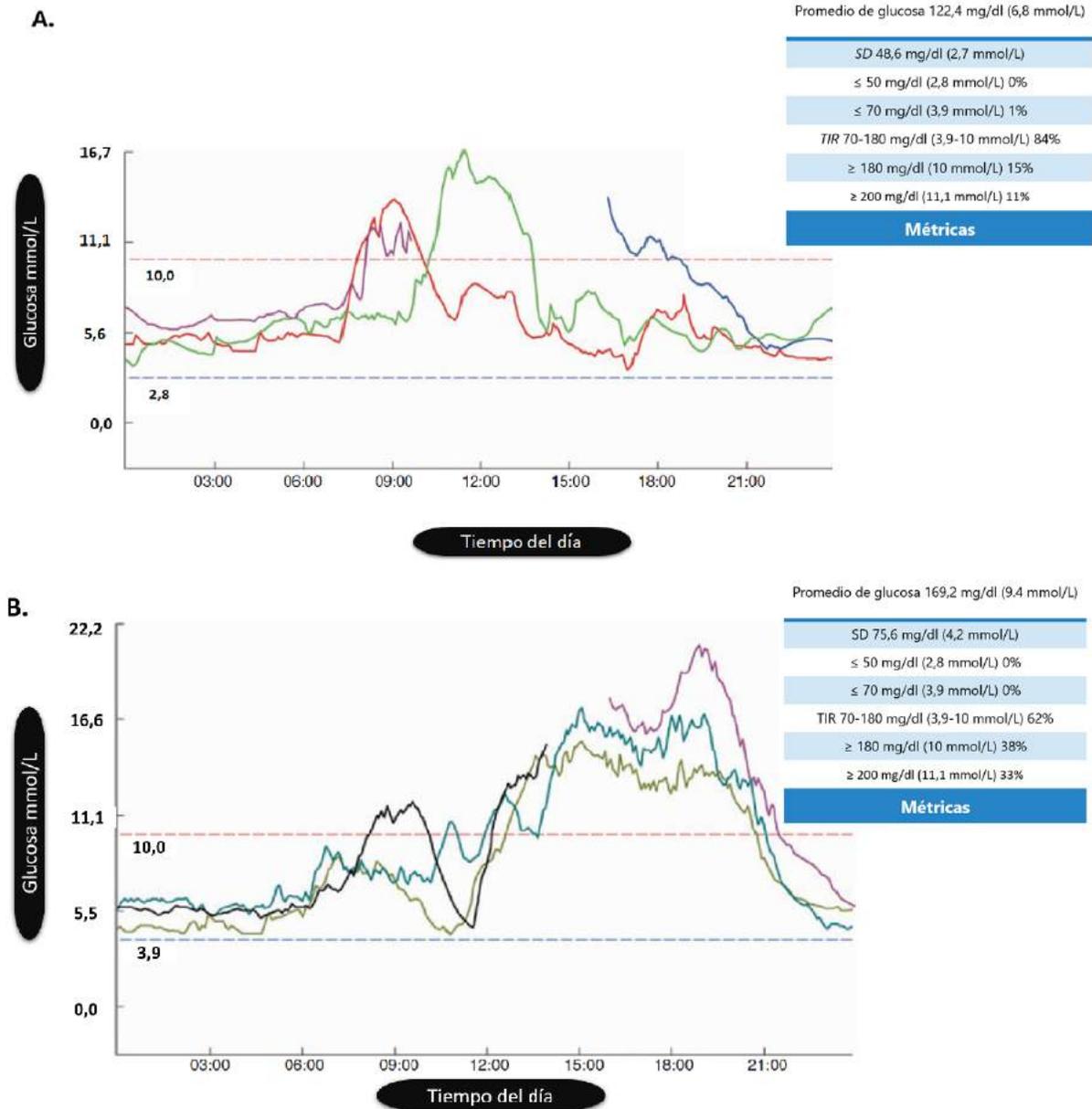


Figura 2. Patrones de MCG en pacientes con hiperglucemia y diabetes asociada a corticoides. A. Paciente con síndrome de Cushing. B. Diabetes inducida por corticoides en manejo con insulina (premezcla)

Fuente: adaptado de Lu y Jia, 2018.

del MCG, por lo que se hace mandatoria la confirmación de la precisión tras los procedimientos (37).

Hipoglucemia no medicamentosa, insulinoma y cirugía bariátrica-metabólica

El MCG ha sido de particular utilidad en la identificación de hipoglucemia, inclusive asintomática, y en casos de hipoglucemia no asociada a medicamentos hipoglucemiantes, en particular en combinación con el test de ayuno. Estudios con MCG han demostrado que el 50 % de los eventos de hipoglucemia en insulinoma ocurren en el periodo nocturno. Aunque hay escaso número de casos, algunos demuestran correlación adecuada con las mediciones capilares ($n = 2$, $r^2 = 0,79$) (59).

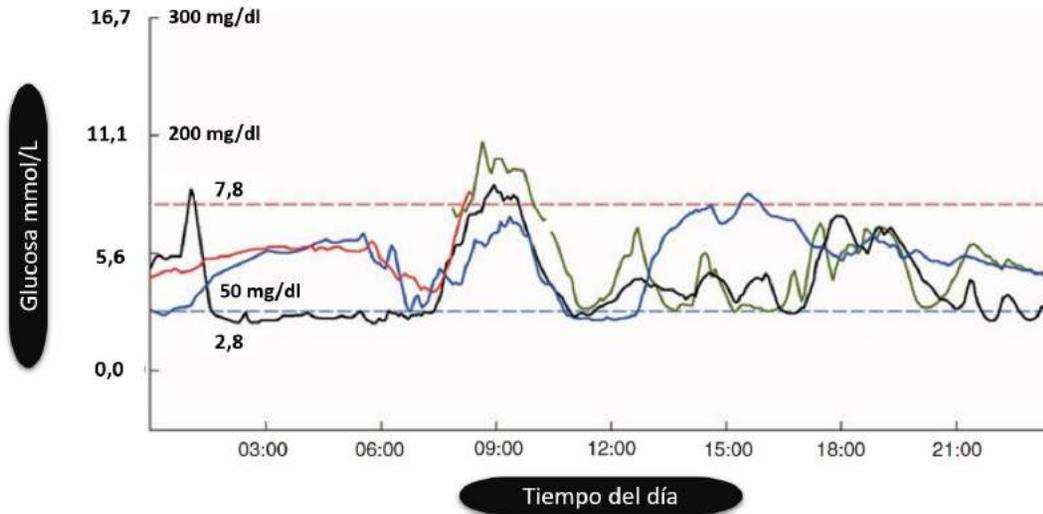
Tras la confirmación diagnóstica en una serie ($n = 3$), el MCG utilizado durante el manejo médico y en el posquirúrgico evidenció eventos de hipoglucemia inadvertida y tiempos en hipoglucemia significativos (6,1 % al 71 % del tiempo para hipoglucemia moderada, con glucosa plasmática 40-54 mg/dl y 1,4 % a 48,1 % para hipoglucemia severa, con glucosa plasmática < 40 mg/dl). Con las intervenciones se logró una reducción notoria de la hipoglucemia (diazóxido con hipoglucemia moderada en 0,6 % a 5,7 % del tiempo, solo un paciente con 0,5 % del tiempo en hipo severa, 0 % tras cirugía) (60).

En otras series de casos, el uso de rt-MCG con alertas e índices de variabilidad como el valor-M ha sido de particular utilidad para el manejo de pacientes, en especial en casos atípicos (ver figura 3) (61). En un análisis reciente ($n = 8$) de insulinomas con ablación endoscópica con etanol, el MCG tuvo una adecuada correlación vs. las mediciones capilares ($r = 0,88$, $p < 0,05$) (62).

En casos de insuficiencia adrenal ($n = 6$) se ha utilizado el MCG para la detección de hipoglucemias (particularmente nocturnas) y optimizar el manejo de corticoides. En esta serie se evidenció hipoglucemia inadvertida en 83 % de los casos y se realizó el cambio de la terapia con hidrocortisona para evitar dichos eventos (63). Para cirugía metabólica y bariátrica hay estudios limitados por el número de pacientes, pero que han evaluado en especial la variabilidad glucémica por MCG como marcador pre y posquirúrgico.

En una evaluación de pacientes tras *bypass* gástrico con síntomas posprandiales sugestivos de hipoglucemia, diabéticos no operados y controles sanos ($n = 10$ por cada brazo), los pacientes diabéticos sin manejo quirúrgico tuvieron un promedio de glucosa mayor vs. los operados ($111,6 \pm 16,2$ mg/dl vs. $138,6 \pm 36$ mg/dl $p = 0,002$); sin embargo, la variación glucémica por MAGE no mejoró tras el procedimiento ($86,4 \pm 57,6$ mg/dl vs. $66,6 \pm 23,4$ mg/dl, $p = 0,82$), con un

A.



B.

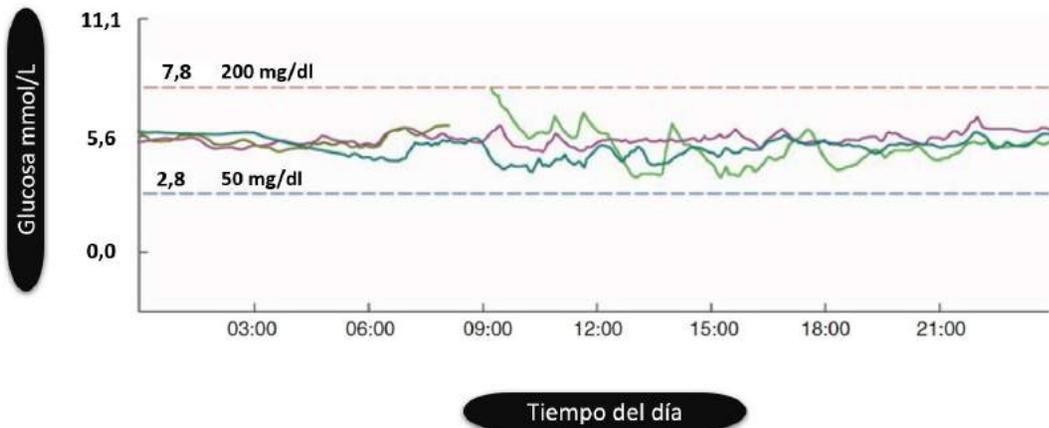


Figura 3. Patrones de MCG en pacientes con hipoglucemia por insulinoma. A. Perfil prequirúrgico del MCG en paciente con insulinoma. B. Perfil del paciente en el posoperatorio.

Fuente: adaptado de Munir, Choudhary, Harrison, Heller, Newell-Price, 2008.

tiempo al pico de glucosa más temprano ($42,8 \pm 6$ minutos vs. $82,2 \pm 11,1$ minutos, $p = 0,0002$) y un 50 % presentó hiper e hipoglucemia posprandial (64).

En una evaluación un poco mayor ($n = 51$) de pacientes no diabéticos con *bypass* gástrico, el MCG evidenció hipoglucemia (< 55 mg/dl) en 75 % de los casos, con eventos nocturnos en un 38 % (3 ± 1 episodios/paciente, duración 71 ± 25 minutos) (65).

En una comparación de pacientes ($n = 15$) con *bypass* vs. derivación biliopancreática (BPD) se evidenció que esta última se asoció con HbA1c menor (4,8 vs. 5,4 %, $p < 0,05$) y menor MAGE (27 vs. 57,6 mg/dl, $p < 0,05$), pero sin observarse diferencias en la duración de hipoglucemia (66).

En una serie de 36 pacientes con DM2 llevados a BPD, el uso de MCG a un mes poscirugía demostró una disminución del MAGE ($61,2 \pm 12,6$ mg/dl vs. $34,2 \pm 12,6$ mg/dl, $p < 0,01$) vs. controles con manejo dietario ($n = 29$), con cambios bioquímicos por disminución de nitrosamina (marcador de estrés oxidativo), aumento de GLP1 endógeno y supresión de glucagón mayor ($p = 0,01$) (67).

En una evaluación más reciente ($n = 31$, DM2 con *bypass*) con uso temprano de MCG por 14 días, se evidenció una reducción de valores promedio pre y postan temprana como al tercer día de la cirugía (157 ± 31 mg/dl vs. 109 ± 35

mg/dl). Se alcanzó una pérdida de peso > 50 % en 90 % de los pacientes, con una remisión de la diabetes en 68 % de los casos (dada por $HbA1c \leq 6$ % sin manejo antidiabético a un año). El MCG temprano predijo la remisión con un tiempo sobre el rango < 14 % y $SD < 33$ mg/dl, con un VPP del 100 %, una sensibilidad del 81 % y especificidad del 100 % (68).

Conclusiones

El uso del MCG ha incrementado en los años recientes en respuesta a las mejoras en precisión y aprobación para toma de decisiones clínicas en el contexto de diabetes, aunque sus costos aún limitan su uso de forma más amplia.

La realización de estudios clínicos en nuevos ámbitos, en especial de pacientes con factores de riesgo para variabilidad glucémica, hiper e hipoglucemia, permitirán construir evidencia cada vez más sólida para apoyar su implementación en más condiciones clínicas.

En el contexto pediátrico, su utilización en pacientes de alto riesgo de hipoglucemia con detección de eventos, sin aumentar riesgos como infecciones, facilitan el seguimiento de tendencias para tomar decisiones, disminuyendo el dolor asociado a las mediciones capilares; aun así se requieren más estudios para analizar otros desenlaces como el impacto sobre el neurodesarrollo a largo plazo.

La disponibilidad de grandes volúmenes de datos obtenidos por el MCG (*big data*) contribuirá a nuevas perspectivas sobre los mecanismos patológicos de las alteraciones metabólicas en el espectro de la disglucemia y permitirán la creación de herramientas diagnósticas y terapéuticas más precisas para estas condiciones. Aún falta vencer los retos de los aspectos técnicos, la disponibilidad, la precisión, la seguridad y los costos que ayuden a formar esa nueva evidencia, más allá de la diabetes.

Referencias

- [1] Beck RW, Connor CG, Mullen DM, Wesley DM, Bergenstal RM. The fallacy of average: how using HbA1c alone to assess glycemic control can be misleading. *Diabetes Care*. 2017 ag.;40(8):994-9. <https://doi.org/10.2337/dc17-0636> ↑Ver página 43
- [2] American Diabetes Association. Diabetes technology: standards of medical care in diabetes 2021. *Diabetes Care*. 2021 en.;44(supl. 1):S85-99. <https://doi.org/10.2337/dc21-S007> ↑Ver páginas 44, 45, 46
- [3] Maiorino MI, Signoriello S, Maio A, Chiodini P, Bellastella G, Scappaticcio L, *et al.* Effects of continuous glucose monitoring on metrics of glycemic control in diabetes: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2020 my.;43(5):1146-56. <https://doi.org/10.2337/dc19-1459> ↑Ver páginas 44, 45, 46
- [4] Monsod TP, Flanagan DE, Rife F, Saenz R, Caprio S, Sherwin RS, *et al.* Do sensor glucose levels accurately predict plasma glucose concentrations during hypoglycemia and hyperinsulinemia? *Diabetes Care*. 2002 my. 1;25(5):889-93. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.5.889> ↑Ver página 44
- [5] Garg SK, Schwartz S, Edelman SV. Improved glucose excursions using an implantable real-time continuous glucose sensor in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 mzo. 1;27(3):734-8. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.3.734> ↑Ver página 44
- [6] Garg S, Zisser H, Schwartz S, Bailey T, Kaplan R, Ellis S, *et al.* Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor. *Diabetes Care*. 2006;29(1):7. <https://doi.org/10.2337/diacare.29.01.06.dc05-1686> ↑Ver página 44
- [7] DeHennis A, Mortellaro M. CGM sensor technology. En: *Glucose monitoring devices: measuring blood glucose to*

- manage and control diabetes. 1era ed. Academic Press; 2020. p. 111-34. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816714-4.00006-5> ↑Ver páginas 44, 45
- [8] Hoss U, Budiman ES. Factory-calibrated continuous glucose sensors: the science behind the technology. *Diabetes Technol Ther.* 2017 my.;19(S2):S44-50. <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0025> ↑Ver página 44
- [9] Kulcu E, Tamada JA, Reach G, Potts RO, Lesho MJ. Physiological differences between interstitial glucose and blood glucose measured in human subjects. *Diabetes Care.* 2003 ag. 1;26(8):2405-9. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.8.2405> ↑Ver página 44, 45
- [10] Gómez, AM, Marín A. Monitorización continua de glucosa en tiempo real: imprescindible su uso combinado con infusión continua de insulina. *Av Diabetol.* 2011;27(4):143-50. <https://doi.org/10.1016/j.avdiab.2011.08.003> ↑Ver página 44
- [11] Basu A, Dube S, Slama M, Errazuriz I, Amezcua JC, Kudva YC, *et al.* Time lag of glucose from intravascular to interstitial compartment in humans. *Diabetes.* 2013 dic. 1;62(12):4083-7. <https://doi.org/10.2337/db13-1132> ↑Ver páginas 44, 45
- [12] Rossetti P, Bondia J, Vehí J, Fanelli CG. Estimating plasma glucose from interstitial glucose: the issue of calibration algorithms in commercial continuous glucose monitoring devices. *Sensors.* 2010 dic.;10(12):10936-52. <https://doi.org/10.3390/s101210936> ↑Ver página 44, 45
- [13] Soni A, Wright N, Agwu JC, Drew J, Kershaw M, Moudiotis C, *et al.* Fifteen-minute consultation: practical use of continuous glucose monitoring. *Arch Dis Child - Educ Pract Ed.* 2021 my. 7;edpract-2020-321190. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-321190> ↑Ver página 44, 45
- [14] Charleer S, Mathieu C, Nobels F, Gillard P. Accuracy and precision of flash glucose monitoring sensors inserted into the abdomen and upper thigh compared with the upper arm. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:1503-7. <https://doi.org/10.1111/dom.13239> ↑Ver página 44
- [15] Steineck II, Mahmoudi Z, Ranjan A, Schmidt S, Jørgensen JB, Nørgaard K. Comparison of continuous glucose monitoring accuracy between abdominal and upper arm insertion sites. *Diabetes Technol Ther.* 2019

- my.;21(5):295-302. <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0014>
↑Ver página 44
- [16] Jia W, editor. Continuous glucose monitoring. 1era ed. Singapur: Springer Singapur; 2018. 1-224 p. ↑Ver páginas 45, 47
- [17] Basu A, Slama MQ, Nicholson WT, Langman L, Peyser T, Carter R, *et al.* Continuous glucose monitor interference with commonly prescribed medications: a pilot study. *J Diabetes Sci Technol.* 2017 sept. 1;11(5):936-41. <https://doi.org/10.1177/1932296817697329>
↑Ver página 45
- [18] Diabetes in Research Children Network (DirecNet) Study Group. Evaluation of factors affecting CGMS calibration. *Diabetes Technol Ther.* 2006 jun.;8(3):318-25. <https://doi.org/10.1089/dia.2006.8.318> ↑Ver página 45
- [19] Cappon G, Vettoretti M, Sparacino G, Facchinetti A. Continuous glucose monitoring sensors for diabetes management: a review of technologies and applications. *Diabetes Metab J.* 2019;43(4):383. <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0121> ↑Ver página 45
- [20] Longo R, Sperling S. Personal versus professional continuous glucose monitoring: when to use which on whom. *Diabetes Spectr Publ Am Diabetes Assoc.* 2019 ag.;32(3):183-93. <https://doi.org/10.2337/ds18-0093> ↑Ver página 45
- [21] Gandhi GY, Kovalaske M, Kudva Y, Walsh K, Elamin MB, Beers M, *et al.* Efficacy of continuous glucose monitoring in improving glycemic control and reducing hypoglycemia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Diabetes Sci Technol.* 2011 jul. 1;5(4):952-65. <https://doi.org/10.1177/193229681100500419> ↑Ver página 46
- [22] Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, *et al.* Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care.* 2019 ag.;42(8):1593-603. ↑Ver página 46
- [23] Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, *et al.* International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care.* 2017 dic.;40(12):1631-40. <https://doi.org/10.2337/dc17-1600> ↑Ver página 46
- [24] Bellido V, Pinés-Corrales PJ, Villar-Taibo R, Ampudia-Blasco FJ. Time-in-range for monitoring

- glucose control: is it time for a change? *Diabetes Res Clin Pract.* 2021 jul.;177:108917. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108917> ↑Ver página 46
- [25] Hill NR, Oliver NS, Choudhary P, Levy JC, Hindmarsh P, Matthews DR. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technol Ther.* 2011 sept.;13(9):921-8. <https://doi.org/10.1089/dia.2010.0247> ↑Ver páginas 46, 50
- [26] Lin R, Brown F, James S, Jones J, Ekinici E. Continuous glucose monitoring: a review of the evidence in type 1 and 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2021;38(5):e14528. <https://doi.org/10.1111/dme.14528> ↑Ver página 46
- [27] Kao LS, Morris BH, Lally KP, Stewart CD, Huseby V, Kennedy KA. Hyperglycemia and morbidity and mortality in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 2006 dic.;26(12):730-6. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211593> ↑Ver página 47
- [28] Yager JY. Hypoglycemic injury to the immature brain. *Clin Perinatol.* 2002 dic.;29(4):651-74. [https://doi.org/10.1016/S0095-5108\(02\)00054-4](https://doi.org/10.1016/S0095-5108(02)00054-4) ↑Ver página 47
- [29] Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Vanhole C, vanWeissenbruch M, Midgley P, *et al.* Validation of the continuous glucose monitoring sensor in preterm infants. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2013 mzo.;98(2):F136-40. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-301661> ↑Ver páginas 47
- [30] Parkes JL, Slatin SL, Pardo S, Ginsberg BH. A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose. *Diabetes Care.* 2000 ag. 1;23(8):1143-8. <https://doi.org/10.2337/diacare.23.8.1143> ↑Ver página 47
- [31] Beardsall K, Thomson L, Guy C, Iglesias-Platas I, van Weissenbruch MM, Bond S, *et al.* Real-time continuous glucose monitoring in preterm infants (REACT): an international, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021 abr.;5(4):265-73. ↑Ver página 48
- [32] Nishimura E, Oka S, Ozawa J, Tanaka K, Momose T, Kabe K, *et al.* Safety and feasibility of a factory-calibrated continuous glucose monitoring system

- in term and near-term infants at risk of hypoglycemia. *Turk Arch Pediatr.* 2021 febr. 19;56(2):115-20. <https://doi.org/10.5152/TurkArchPediatr.2020.20183> ↑Ver página 48
- [33] Braune K, Wäldchen M, Raile K, Hahn S, Ubben T, Römer S, *et al.* Open-source technology for real-time continuous glucose monitoring in the neonatal intensive care unit: case study in a neonate with transient congenital hyperinsulinism. *J Med Internet Res.* 2020 dic. 4;22(12):e21770. <https://doi.org/10.2196/21770> ↑Ver página 49
- [34] Rayannavar A, Elci OU, Mitteer L, De Leon DD. Continuous glucose monitoring systems: are they useful for evaluating glycemic control in children with hyperinsulinism? *Horm Res Paediatr.* 2019;92(5):319-27. <https://doi.org/10.1159/000506230> ↑Ver página 49
- [35] Alsaffar H, Turner L, Yung Z, Didi M, Senniappan S. Continuous flash glucose monitoring in children with congenital hyperinsulinism; first report on accuracy and patient experience. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2018 dic.;(1):3. <https://doi.org/10.1186/s13633-018-0057-2> ↑Ver página 49
- [36] Anık A, Türkmen MK, Akcan AB, Ünüvar T, Öztürk S, Anık A. Experience with real-time continuous glucose monitoring in newborns with congenital hyperinsulinemic hypoglycemia. *Z Für Geburtshilfe Neonatol.* 2021 abr.;225(02):155-60. <https://doi.org/10.1055/a-1209-3861> ↑Ver página 49
- [37] Pérez-Guzmán MC, Shang T, Zhang JY, Jornsay D, Klonoff DC. Continuous glucose monitoring in the hospital. *Endocrinol Metab.* 2021 abr. 30;36(2):240-55. <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.201> ↑Ver páginas 49, 55, 57
- [38] Pérez-Guzmán MC, Duggan E, Gibanica S, Cardona S, Corujo-Rodríguez A, Faloye A, *et al.* Continuous glucose monitoring in the operating room and cardiac intensive care unit. *Diabetes Care.* 2021 mzo.;44(3):e50-2. <https://doi.org/10.2337/dc20-2386> ↑Ver página 49
- [39] Garelli F, Rosales N, Fushimi E, Arambarri D, Mendoza L, De Battista H, *et al.* Remote glucose monitoring platform for multiple simultaneous patients at coronavirus disease 2019 intensive care units: case report including adults and children. *Diabetes Technol Ther.* 2021 jun. 1;23(6):471-3.

- <https://doi.org/10.1089/dia.2020.0556> ↑Ver página 49
- [40] Chan CL, Pyle L, Kelsey MM, Newnes L, Baumgartner A, Zeitler PS, *et al.* Alternate glycemic markers reflect glycemic variability in continuous glucose monitoring in youth with prediabetes and type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2017 nov.;18(7):629-36. <https://doi.org/10.1111/pedi.12475> ↑Ver página 50
- [41] Gómez AM, Muñoz OM, Marín A, Fonseca MC, Rondón M, Robledo-Gómez MA, *et al.* Different indexes of glycemic variability as identifiers of patients with risk of hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 2018 sept. 1;12(5):1007-15. <https://doi.org/10.1177/1932296818758105> ↑Ver página 50
- [42] Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, Atkin SL. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetología*. 2007 nov. 5;50(12):2553-61. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0820-z> ↑Ver página 50
- [43] Zhou J, Li H, Ran X, Yang W, Li Q, Peng Y, *et al.* Reference values for continuous glucose monitoring in chinese subjects. *Diabetes Care*. 2009 jul. 1;32(7):1188-93. <https://doi.org/10.2337/dc09-0076> ↑Ver página 51
- [44] Shah VN, DuBose SN, Li Z, Beck RW, Peters AL, Weinstock RS, *et al.* Continuous glucose monitoring profiles in healthy nondiabetic participants: a multicenter prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 oct. 1;104(10):4356-64. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02763> ↑Ver página 51
- [45] DuBose SN, Li Z, Sherr JL, Beck RW, Tamborlane WV, Shah VN. Effect of exercise and meals on continuous glucose monitor data in healthy individuals without diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2020 febr. 17;15(3):593-9. <https://doi.org/10.1177/1932296820905904> ↑Ver página 51
- [46] Jaklevic MC. Start-ups tout continuous glucose monitoring for people without diabetes. *JAMA*. 2021 jun. 1;325(21):2140. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3789> ↑Ver páginas 51, 52
- [47] University of North Carolina, Chapel Hill. Adaptation of a digital weight loss intervention promoting self-regulation for use in type 2 diabetes [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 my. [citado 2021 ag. 10]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>

- [gov/ct2/show/NCT03650088](https://doi.org/10.1001/jama.2021.100853)
↑Ver página 51
- [48] Howard R, Guo J, Hall KD. Imprecision nutrition? Different simultaneous continuous glucose monitors provide discordant meal rankings for incremental postprandial glucose in subjects without diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2020 oct. 1;112(4):1114-9. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa198> ↑Ver página 52
- [49] Longato E, Acciaroli G, Facchinetti A, Hakaste L, Tuomi T, Maran A, *et al*. Glycaemic variability-based classification of impaired glucose tolerance vs. type 2 diabetes using continuous glucose monitoring data. *Comput Biol Med*. 2018 my.;96:141-6. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2018.03.007> ↑Ver página 52
- [50] Acciaroli G, Sparacino G, Hakaste L, Facchinetti A, Di Nunzio GM, Palombit A, *et al*. Diabetes and prediabetes classification using glycemic variability indices from continuous glucose monitoring data. *J Diabetes Sci Technol*. 2017 jun. 1;12(1):105-13. <https://doi.org/10.1177/1932296817710478> ↑Ver página 52
- [51] Barua S, Sabharwal A, Glantz N, Conneely C, Larez A, Bevier W, *et al*. Dysglycemia in adults at risk for or living with non-insulin treated type 2 diabetes: insights from continuous glucose monitoring. *EClinicalMedicine*. 2021 my.;35:100853. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100853> ↑Ver página 53
- [52] Li C, Ma X, Yin J, Mo Y, Zhang L, Lu J, *et al*. The dawn phenomenon across the glycemic continuum: implications for defining dysglycemia. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 ag.;166:108308. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108308> ↑Ver página 54
- [53] Ehrhardt N, Al Zaghal E. Behavior modification in prediabetes and diabetes: potential use of real-time continuous glucose monitoring. *J Diabetes Sci Technol*. 2019 mzo. 1;13(2):271-5. <https://doi.org/10.1177/1932296818790994> ↑Ver página 54
- [54] Bailey KJ, Little JP, Jung ME. Self-monitoring using continuous glucose monitors with real-time feedback improves exercise adherence in individuals with impaired blood glucose: a pilot study. *Diabetes Technol Ther*. 2016 mzo.;18(3):185-93. <https://doi.org/10.1089/dia.2015.0285> ↑Ver página 54
- [55] Yost O, DeJonckheere M, Stonebraker S, Ling G, Buis L, Pop-Busui R, *et al*. Continuous glucose

- monitoring with low-carbohydrate diet coaching in adults with prediabetes: mixed methods pilot study. *JMIR Diabetes*. 2020 dic. 16;5(4):e21551. <https://doi.org/10.2196/21551> ↑Ver página 54
- [56] Lu JY, Jia W. Using continuous glucose monitoring for steroid-induced diabetes. En: Jia W, editor. *Continuous glucose monitoring*. Singapur: Springer; 2018. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-981-10-7074-7_17 ↑Ver páginas 55
- [57] Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, Frith P, Stranks SN. Continuous monitoring of circadian glycemic patterns in patients receiving prednisolone for COPD. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 jun.;96(6):1789-96. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2729> ↑Ver página 55
- [58] Umpierrez GE, Klonoff DC. Diabetes technology update: use of insulin pumps and continuous glucose monitoring in the hospital. *Diabetes Care*. 2018 ag.;41(8):1579-89. <https://doi.org/10.2337/dci18-0002> ↑Ver página 55
- [59] Wang X. Application of the Continuous Glucose Monitoring System (CGMS®) in the 72-hour fast test in two patients with hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther*. 2004 dic.;6(6):883-6. <https://doi.org/10.1089/dia.2004.6.883> ↑Ver página 57
- [60] Munir A, Choudhary P, Harrison B, Heller S, Newell-Price J. Continuous glucose monitoring in patients with insulinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(6):912-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03161.x> ↑Ver página 57
- [61] Han JF, Bao Y. Using continuous glucose monitoring for patients with insulinoma. En: Jia W, editor. *Continuous glucose monitoring*. Singapur: Springer; 2018. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-981-10-7074-7_17 ↑Ver página 57
- [62] Yuan T, Liu S, Zhu Ch, Dong Y, Zhu H, Wu X, *et al*. Continuous Glucose Monitoring in Patients With Insulinoma Treated by Endoscopic Ultrasound-Guided Ethanol injection. *Pancreas*. 2021 febr. 1;50(2):183-188. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001735> ↑Ver página 57
- [63] Watanabe T, Ozawa A, Ishii S, Tomaru T, Shibusawa N, Saito T, *et al*. Usage of continuous glucose monitoring (CGM) for detecting

- an unrecognized hypoglycemia and management of glucocorticoid replacement therapy in adult patients with central hypoadrenalism. *Endocr J.* 2018;65(5):547-56. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0387> ↑Ver página 57
- [64] Hanaire H, Bertrand M, Guerci B, Anduze Y, Guillaume E, Ritz P. High glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring after surgical treatment of obesity by gastric bypass. *Diabetes Technol Ther.* 2011 jun.;13(6):625-30. <https://doi.org/10.1089/dia.2010.0203> ↑Ver página 59
- [65] Kefurt R, Langer FB, Schindler K, Shakeri-Leidenmühler S, Ludvik B, Prager G. Hypoglycemia after Roux-En-Y gastric bypass: detection rates of continuous glucose monitoring (CGM) versus mixed meal test. *Surg Obes Relat Dis.* 2015 my.;11(3):564-9. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2014.11.003> ↑Ver página 59
- [66] Abrahamsson N, Engström BE, Sundbom M, Karlsson FA. Hypoglycemia in everyday life after gastric bypass and duodenal switch. *Eur J Endocrinol.* 2015 jul. 1;173(1):91-100. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0821> ↑Ver página 59
- [67] Marfella R, Barbieri M, Ruggiero R, Rizzo MR, Grella R, Mozzillo AL, et al. Bariatric surgery reduces oxidative stress by blunting 24-h acute glucose fluctuations in type 2 diabetic obese patients. *Diabetes Care.* 2010 febr. 1;33(2):287-9. <https://doi.org/10.2337/dc09-1343> ↑Ver página 59
- [68] Turquetil A, Morello R, Joubert M, Le Roux Y, Reznik Y. Early continuous glucose monitoring for predicting remission of type 2 diabetes 1 year after bariatric surgery. *Diabetes Metab.* 2021 nov.;47(6):101255. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2021.101255> ↑Ver página 59

Cómo citar:

Matallana-Rhoades AM, Marín-Sánchez A. Tecnología en enfermedad disglucémica: monitoreo continuo de glucosa más allá de la diabetes. *Rev. Colomb. Endocrinol. Diabet. Metab.* 2021. 8(1): 42-68. <https://doi.org/10.53853/encr.8.1.702>

Capítulo 4

Modelado matemático y Endocrinología

Carlos Esteban Builes-Montaña 

<https://orcid.org/0000-0002-2418-6159>

Profesor asociado, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia
Endocrinólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe
Comité de Tecnología, Innovación y Desarrollo en Endocrinología
Miembro de número de la Asociación Colombiana de Endocrinología

Alex Ramírez-Rincón

<https://orcid.org/0000-0002-3925-6201>

Profesor titular, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana
Endocrinólogo, Clínica Integral de Diabetes (CLID)
Coordinador del Comité de Tecnología, Innovación y Desarrollo en Endocrinología
Miembro de número de la Asociación Colombiana de Endocrinología

José Fernando Botero-Arango

Profesor titular, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana
Endocrinólogo, Clínica Integral de Diabetes (CLID)
Miembro de número de la Asociación Colombiana de Endocrinología

 **Autor de correspondencia:** Carlos E. Builes-Montaña, Hospital Pablo Tobón Uribe, calle 78b #69-240, Medellín, Colombia. Correo-e: esteban.builes@udea.edu.co, cbuiles@hptu.org.co.



**Asociación Colombiana
de Endocrinología,
Diabetes y Metabolismo**
Fundada en 1950

Modelado matemático y Endocrinología

C. Builes-Montaño , A. Ramírez-Rincón  y J. Botero-Arango

Resumen

Propósito. Los modelos matemáticos han permitido descubrir y entender la intrincada red de comunicación de nuestro cuerpo a través de las hormonas, aunque sin este conocimiento la Endocrinología moderna probablemente sería muy diferente. En este capítulo queremos introducir al lector al mundo del modelado matemático con ejemplos del sistema endocrinológico.

Contenidos. Inicialmente se presenta una descripción general de lo que es y no es un modelo, y sus posibles usos, además de recopilar algunas de las clasificaciones de los tipos de modelos o de los componentes que los han caracterizado. Se presentan algunos ejemplos que permitirán al lector acercarse al desarrollo de diferentes modelos matemáticos y cómo estos facilitan entender y explicar distintos fenómenos en los campos de la Endocrinología, en el estudio del sistema tiroideo y de la diabetes *mellitus*.

Conclusiones. Esperamos que este capítulo sirva para intrigar y motivar a aquellos dedicados a la práctica e investigación clínica acerca de la existencia, utilidad y limitaciones de los modelos matemáticos, pero también que sea útil para los modeladores como inspiración para explorar nuevos campos de aplicación que son retadores, como los fenómenos biológicos alrededor del sistema endocrino.

Palabras clave: modelos teóricos, Endocrinología, neuroendocrinología, tiroides, diabetes mellitus.

Introducción

La práctica médica moderna nace con la teoría microbiana de la enfermedad propuesta en el siglo XIX y probada por Pasteur y Koch (1), hasta ese momento el pensamiento médico predominante era la teoría filosófica de los cuatro humores.

Con los experimentos de Pasteur cambia la manera de practicar la medicina, convirtiéndose en una técnica que se basa en el método científico. Esta transformación se acompañó de conceptos novedosos como “germen”, “infección”, “transmisión de enfermedad”, “antibiótico” y entrado el siglo XX se sumaron a la práctica médica los conceptos estadísticos de la experimentación, dando

surgimiento a la medicina basada en los elementos de prueba (evidencia).

En esta evolución vertiginosa de la medicina, frecuentemente olvidamos que los objetos de estudio de la medicina son complejos y nos aproximamos a ellos utilizando representaciones o fragmentos de la realidad.

Los modelos

Un modelo es una representación de nuestras creencias del funcionamiento de un objeto o la explicación de un fenómeno y nos permite aproximarnos de manera más sencilla a una realidad que es abrumadora. De esto se desprende que un modelo nunca será (ni pretenderá

serlo) igual al objeto modelado, y dependiendo del propósito este adoptará partes del objeto, por lo que se hace siempre necesario en el proceso del modelado demarcar claramente los límites del objeto y del modelo.

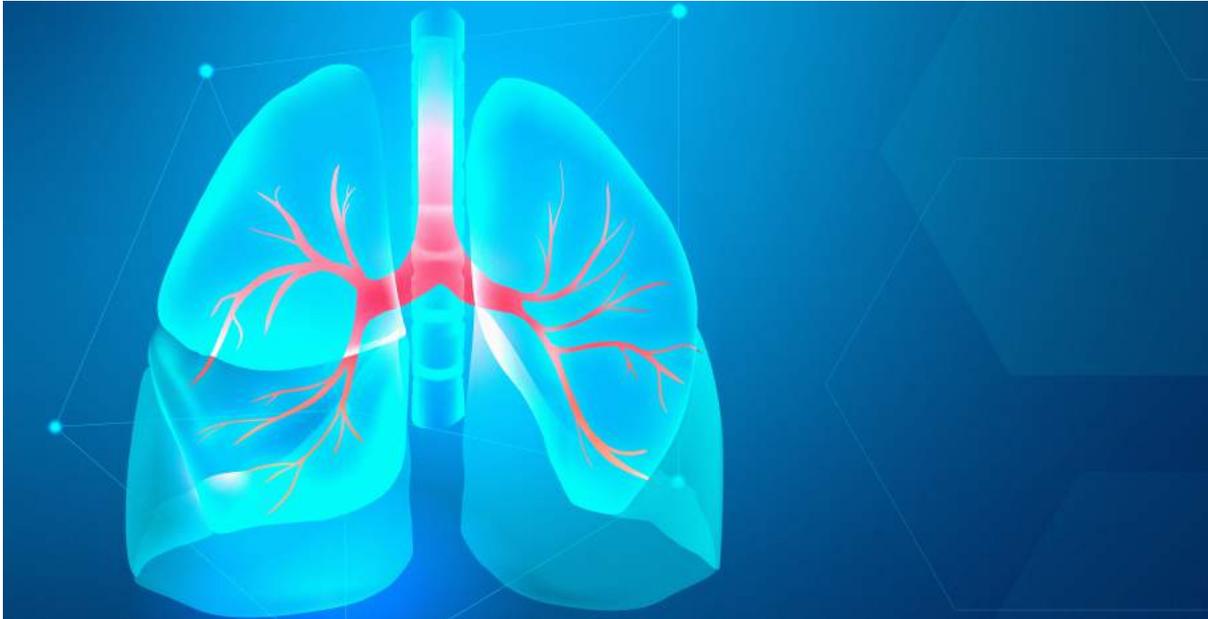
El estudio de la fisiología ofrece muchos ejemplos de diferentes modelos. Tomemos como ejemplo la fisiología pulmonar, para su estudio fue necesario abstraer los pulmones del cuerpo, aunque en la realidad esto nunca sucede (excepto quizá y de forma breve durante un trasplante de pulmón), todo lo que entendemos de la fisiología de la respiración aísla en mayor o menor medida la participación del resto del cuerpo (2). Aun así, el modelo de la función pulmonar nos permite interactuar con individuos que tienen afecciones respiratorias y tratarlos basándonos solo en el modelo. Para el diagnóstico de dichas afecciones utilizamos modelos gráficos obtenidos mediante el uso de rayos X (u otras técnicas) que representan la anatomía pulmonar y hacemos un ejercicio clínico de comparación con un modelo implícito que reside en nuestras mentes y que representa a un ser humano “promedio”.

Para modelar es necesario conocer el objeto o el fenómeno, pero no siempre este es el caso, es por esto que durante la construcción de un modelo se recurre (de forma consciente o inconsciente) a analogías. Las similitudes de dos objetos

o los principios que rigen dos fenómenos permiten que los vacíos en el conocimiento que se tengan sobre uno puedan ser, de manera racional, llenados con el conocimiento que se tenga del otro. El desarrollo del conocimiento médico es rico en el uso de analogías. Pasteur, por ejemplo, para probar la teoría microbiana de la enfermedad utilizó una analogía basada en el conocimiento que se tenía de la fermentación y, posteriormente, Lister usó las analogías hechas por Pasteur para formular la hipótesis de la infección de las heridas quirúrgicas por gérmenes que se encuentran en el ambiente (3).

Los modelos no solo nos permiten entender y explicar la realidad, sino que basándose en experiencias previas es posible intentar predecir el futuro. Al igual que en otras áreas del conocimiento, el quehacer del médico lo enfrenta con demasiada frecuencia a situaciones en las cuales es necesario hacer predicciones. Predecir los efectos adversos asociados a una intervención, el curso de una enfermedad, la respuesta a una terapia, etc., y aunque la predicción es fundamental para la toma de decisiones, es posible que la incomodidad que produce la incertidumbre nos lleve a valorar este propósito de los modelos por encima de otros.

Como lo expone Epstein (4), los modelos pueden servir a otros propósitos diferentes a la explicación y la predicción.



Por ejemplo, el modelo de la excursión de la glucosa posprandial se basaba, hasta finales del siglo xx en los datos obtenidos de experimentos hechos con infusiones intravenosas de glucosa; sin embargo, un nuevo modelo basado en mediciones de glucosa después de una comida llevó a reescribir el modelo y a proponer la existencia de un nuevo grupo de hormonas que son determinantes para el metabolismo de la glucosa después de la ingesta de una comida rica en carbohidratos, el efecto incretina (5).

El modelo del cuerpo humano adoptado por la medicina occidental es uno biomecánico, el cual probablemente comenzó a formarse con la propuesta de Descartes de separar el “alma” animada del cuerpo mecánico y fue madurando al incorporar elementos de la física me-

canicista de Newton (6). Esta visión hizo posible la transformación del cuerpo en un objeto científico sujeto a los principios fundamentales de la física, los cuales son formulados como ecuaciones matemáticas e incluyen la conservación de masa y energía, las leyes de la mecánica de Newton, entre otras, y la mayoría expresan un balance entre cantidades.

El modelo biomecánico del cuerpo también permite que su estudio pueda hacerse por sistemas y estos son susceptibles de ser analizados mediante analogías con otros. Dentro de la teoría de sistemas estos pueden clasificarse en diferentes tipos:

- **De parámetros concentrados**, en los cuales su estado y evolución están en función de únicamente una variable física.

- **De parámetros distribuidos**, donde hay que considerar que su estado y evolución están en función de más de una variable física.
- **Lineales en el tiempo**, en los que se cumplen las propiedades de homogeneidad (la salida es proporcional a la entrada) y aditividad (si la entrada es la suma de varias señales, la salida será la suma de las salidas correspondientes a cada señal de entrada).
- **No lineales**, los cuales no cumplen ambas propiedades y todos estos sistemas pueden ser constantes o dinámicos que varían en el tiempo.

La mayoría de los sistemas endocrinos son no lineales, cambian en el tiempo (dinámicos) y tienen múltiples capas o niveles (multinivel), en el sentido que en ellos convergen, por ejemplo, unos sistemas de control (primer nivel), unas glándulas secretoras (segundo nivel) y unos tejidos receptores de señales (tercer nivel) en constante retroalimentación a través de señales (por ejemplo, hormonas), cuya intensidad varía en el tiempo (ciclos ultradianos, circadianos, etc.). Lo anterior ha hecho que exista un especial interés por modelar los sistemas endocrinos y esto a la vez ha permitido expandir nuestro conocimiento, siendo este aspecto fundamental en la forma

en como entendemos la endocrinología moderna.

Diferentes tipos de modelos

Existen muchas maneras de crear modelos. Casi todo el tiempo utilizamos modelos mentales implícitos en los cuales las suposiciones no son visibles, la consistencia no ha sido probada y no han sido formalmente contrastados con datos experimentales (4). Los modelos pueden agruparse de muchas maneras, a continuación se presentan algunas, reconociendo que estas no son exhaustivas ni excluyentes.

Una *primera clasificación* separa los modelos en aquellos a los que nos aproximamos con nuestros sentidos “modelos físicos”. Ejemplos de estos serían los modelos materiales como los de vehículos a escala, también las representaciones gráficas como un mapa y las auditivas como el lenguaje. Existen también modelos que están solo en nuestras mentes, en esta categoría estarían los implícitos que utilizamos diariamente para tomar decisiones. También hay modelos “abstractos” como los aritméticos.

Una *segunda clasificación* se realiza según el nivel de conocimiento de un fenómeno u objeto a partir del cual son creados aquellos modelos que se basan principalmente en el conocimiento

teórico de un fenómeno o las mecánicas detrás de las relaciones en sus niveles, estos son llamados “mecanicistas o teóricos”. Mientras que aquellos que no tienen en cuenta las mecánicas del sistema sino que se construyen a partir de los cambios cuantitativos que ocurren al interior (datos) son llamados “empíricos”, estos son también llamados como “caja blanca” (*white box*) y “caja negra” (*black box*) (7).

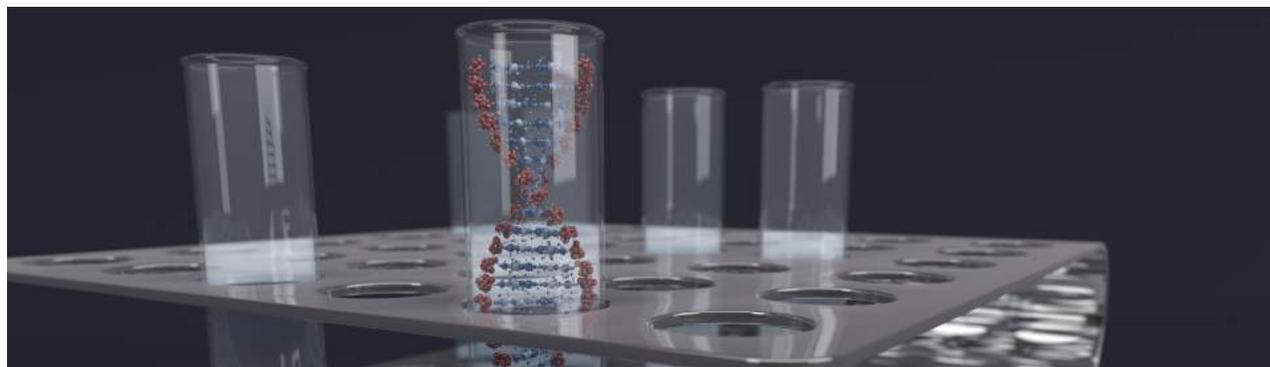
Uno de los propósitos que frecuentemente relacionamos con los modelos es la predicción, y de acuerdo con el tipo que estos hagan surge una *tercera clasificación* como modelos “deterministas”, aquellos que arrojan el mismo resultado dada una condición inicial ignorando la variación aleatoria, se piensa por ejemplo en una herramienta favorita de predicción de riesgo cardiovascular. Algunos modelos incorporan la incertidumbre y predicen la distribución de múltiples posibles resultados, estos modelos son descritos frecuentemente como “estocásticos” (8).

Un modelo matemático traduce las creencias que tenemos de un objeto o fenómeno al lenguaje de las matemáticas. Un lenguaje que es preciso, conciso, tiene unas reglas claras para su manipulación y que hemos usado por siglos y estos

resultados los tenemos disponibles (8).

Como se mencionó previamente, los sistemas endocrinos son complejos y sus características hacen que al ser traducidos al lenguaje matemático el modelo resultante requieran un extenso grado de cómputo y, precisamente, el avance en las herramientas disponibles para resolver estos modelos ha impulsado el interés actual por ellos. Los modelos matemáticos computacionales permiten resolver un gran número de ecuaciones que pueden representar un fenómeno biológico complejo y pudieran ayudar en el estudio de elementos puntuales como la respuesta de estos sistemas a señales internas, externas o a perturbaciones, pero adicionalmente, un modelo permite realizar simulaciones, las cuales no están sujetas a las restricciones tradicionales de los experimentos biológicos como las éticas, las económicas y las tecnológicas. Además, por medio de simulaciones es posible obtener mediciones que en un sujeto de experimentación serían algunas veces imposibles o inviables. Finalmente, a diferencia de los experimentos biológicos, las simulaciones pueden ser repetidas muchas veces con tantas variaciones como el científico desee, permitiendo diseñar y guiar futuros experimentos.

A continuación, se presentan algunos ejemplos de la aplicación del modelado matemático en algunos de los sistemas endocrinos.



Modelado matemático y la neuroendocrinología

El sistema neuroendocrino del hipotálamo y la hipófisis es uno de los más conservados entre los vertebrados es fundamental para la supervivencia del individuo y de la especie (reproducción). En este convergen varios niveles e intrincados mecanismos de regulación en los que se sobreponen los ciclos ultradianos a los circadianos y el modelado matemático ha permitido conocer estos mecanismos y dar explicación a algunos hallazgos experimentales. A continuación, se presentan algunos ejemplos del modelado matemático y sus aportes a la neuroendocrinología.

- **Mecanismos de secreción de vasopresina:** se conocen las funciones de la vasopresina para modular la diuresis y la contracción vascular, manteniendo el balance hídrico y de electrolitos mediante un mecanismo regulado principalmente por la osmolaridad. El modelado mate-

mático permitió entender el intrincado mecanismo de estímulo y la liberación de la vasopresina. Cada neurona liberadora de vasopresina exhibe una despolarización mediada por mecanismos no lineales dependientes de Ca^{2+} y K^{+} y ello se acopla a otros mecanismos no lineales de liberación hormonal. La experimentación clínica mostró cómo ante un estímulo osmótico las neuronas producían disparos en ráfagas de 20 a 60 segundos, seguido por “silencios” de 15 a 30 segundos, también cómo los disparos celulares son asincrónicos y que así la liberación de vasopresina termina siendo continua (9).

Al usar modelos matemáticos se logró relacionar la asincronía entre las células con una ventaja para mantener la secreción de vasopresina a cambios pequeños pero sostenidos en la osmolaridad (10). Otra de las características importantes de este sistema que pudo ser dilucidado utilizando modelos matemáticos es la

capacidad de secreción prolongada necesaria para evitar la deshidratación ante estímulos osmóticos continuos, la heterogeneidad en la velocidad de respuesta celular explica cómo aquellas células más veloces agotan sus reservas de vasopresina más rápido, mientras que las más lentas pueden mantener la respuesta hasta por 24 horas, garantizando un suministro prolongado de hormona (11).

- **Ciclo ovárico y pulso de gonadotrofinas:** las diferencias en los ciclos de secreción de hormona luteinizante (LH), entre hombres y mujeres, que permiten la espermatogénesis y la ovulación han sido motivo de interés y la comprensión de este fenómeno es parcial. Uno de los aspectos más misteriosos y fascinantes de este sistema es la capacidad de amplificación de la señal de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) que lleva al gran aumento en la secreción de LH necesaria para la ovulación. Al usar un modelo matemático compartimental de dos vías, Evans, Wilkinson y Wall (12) lograron explicar el papel de varios péptidos en este mecanismo, así como la capacidad de autocebado no solo de las células productoras de LH sino también de las productoras de GnRH, permitiendo entender y pro-

poner un tratamiento en diferentes alteraciones de la reproducción.

El ciclo menstrual también ha sido modelado con el propósito de comprenderlo y predecir la variación durante el ciclo de las diferentes hormonas que intervienen y comprender la naturaleza de los ciclos anovulatorios en las mujeres que tienen síndrome de ovario poliquístico (13, 14) y también para proponer esquemas de tratamiento con análogos de la GnRH (15).

- **Hormona del crecimiento:** el control en la secreción de la hormona del crecimiento dual, su estímulo por la hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH) y su inhibición por la somatostatina parece mucho más simple que el control dual sobre la LH y la hormona folículo-estimulante (FSH). Mediante la experimentación animal se estableció que no es la liberación sino su pulsatilidad la que es responsable de la velocidad de crecimiento, el dimorfismo sexual que exhiben algunas especies (16) y la respuesta a la GH exógena y los diferentes posibles patrones de administración (17).

Uno de los hallazgos más interesantes que se repite en todos los modelos es la existencia de un retraso entre la señal de la somatomedina C (IGF1) o la GH y la liberación de

somatostatina, este retraso no tiene una clara explicación y se sugiere la existencia de un mecanismo de autocebado en las células liberadoras de somatostatina o la existencia de un factor no descrito que también modula este sistema (18, 19).

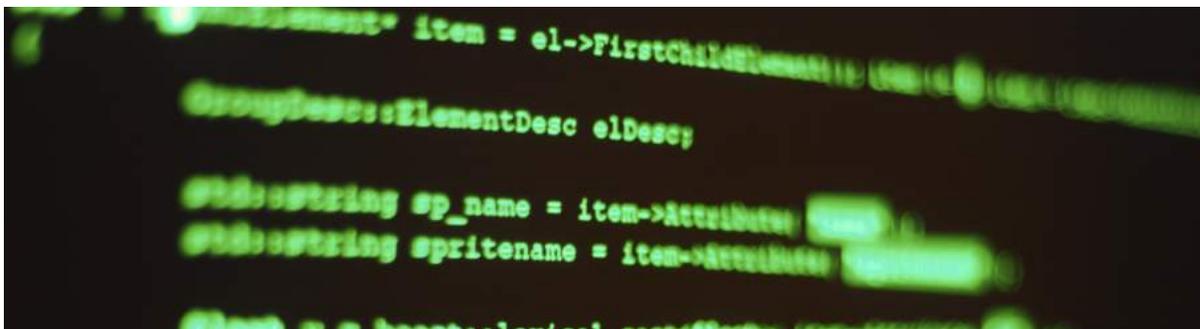
- **Hormona adrenocorticotropa (ACTH):** para los mamíferos, la producción de cortisol es esencial para la vida. El mecanismo de control hipotalámico-hipofisario de este eje es complejo, incluyendo la superposición de un ciclo ultradiano con uno circadiano y las señales regulatorias redundantes. Uno de los hallazgos reportados, haciendo uso de modelos matemáticos, es la posibilidad de que el ciclo ultradiano de la secreción de ACTH pudiera ocurrir independientemente de la acción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), abriendo la posibilidad a que la producción de ACTH ante un estresor se relacione con el momento en el ciclo ultradiano en que este ocurra, por sobre su capacidad para inducir liberación de CRH (20, 21).

Modelado matemático y eje tiroideo

Se considera a la hormona estimulante tiroidea (TSH) como el reflejo del equilibrio de su eje de control y, por esto, el diagnóstico de la mayoría de las

alteraciones en la función de la glándula de tiroides se evalúan de forma indirecta con la medición de su concentración; sin embargo, algunos trabajos con modelos matemáticos de este eje han retado la concepción de un sistema relativamente estático y proponen que las relaciones entre la TSH y la concentración de las hormonas libres en sangre (T4 y T3), son cambiantes y la existencia de un mecanismo de secreción de T3 regulado directamente por la TSH, lo que explicaría la variación ultradiana en la concentración periférica de esta hormona y una menor producción de T4 estimulada por la TSH, este conocimiento pudiera ser útil para entender fenómenos como la incongruencia que se presenta entre los valores de TSH y las hormonas tiroideas en los pacientes con hipotiroidismo subclínico, cuya definición es bioquímica y está basada en la anomalía estadística de la medición (22).

El modelado matemático también ha permitido entender la relación que existe entre la concentración de hormonas tiroideas y la liberación de TSH, no simplemente como una relación inversa sino un poco más compleja en términos matemáticos que permiten explicar la prolongada supresión en la secreción de TSH que se ve en algunos estados de hipertiroidismo (23).



Modelado matemático y diabetes mellitus

El comportamiento de la glucosa y la principal condición resultante de su alteración, la diabetes *mellitus*, han sido sujetos de interés para los modeladores. Ajmera *et al.* (24) hacen una excelente revisión de los modelos disponibles hasta 2012 y proponen una clasificación en categorías de acuerdo con la información que utilizan para su construcción.

Los “modelos clínicos” son estructuralmente simples, usualmente contienen solo descripciones biológicas esenciales y tienen como propósito emular la información clínica disponible. Por otro lado, y a diferencia de los primeros, los “modelos basados en conocimiento o fisiológicos” son mayormente mecánicos o de primeros principios, tratan de describir diferentes fenómenos biológicos relacionados con el control de la glucosa y suelen tener una mayor cantidad de información del conocimiento fisiológico de los procesos.

Ulteriormente estos modelos pudieran tener también utilidad clínica. Estos

han sido clasificados según su propósito (25,26): están aquellos que son utilizados para evaluar pruebas diagnósticas; para la construcción de controladores para uso en sistemas de páncreas artificial; para la predicción del comportamiento de una condición, por ejemplo, de la diabetes *mellitus* y sus complicaciones; para evaluar características farmacológicas de medicamentos como la insulina o para describir el comportamiento de la glucosa en diferentes órganos o el cuerpo completo, incluyendo escenarios hipotéticos. También existen modelos de costos asociados con el tratamiento de la diabetes. Fritzen, Heinemann y Schnell (26), basados en lo anterior, proponen clasificar los modelos como “metabólicos y de medición, y de desarrollo”.

Una revisión exhaustiva del tipo de modelos y su aplicabilidad en el campo de la diabetes *mellitus* escapa al propósito de esta revisión, pero de manera resumida se presentan algunas de las técnicas utilizadas.

- **Modelos compartimentales:** uno de los modelos más conocidos es el modelo de un solo compartimiento, el cual se divide en los independientes de la insulina y donde se considera un solo “estanque” o “piscina” de glucosa venosa, una entrada (aparición de glucosa) y una salida (desaparición de glucosa) y los dependientes de insulina que tienen dos estanques, uno para glucosa plasmática y otro para insulina remota. El estanque de la glucosa tiene una entrada y dos salidas, la tasa de desaparición de la glucosa hacia el hígado y a los tejidos periféricos. El estanque periférico de la insulina tiene una entrada desde la insulina plasmática y una salida al plasma. Ambos modelos fueron propuestos por Bergman, *et al.* (27) a partir del trabajo de Bolie (28) para el estudio de la sensibilidad periférica a la insulina, y el modelo dependiente de la insulina fue expandido por Cobelli *et al.* (29). Este modelo mínimo asume una tasa de aparición constante de glucosa y permite calcular la efectividad y la sensibilidad a la glucosa para interpretar el *test* de tolerancia intravenoso a la glucosa (IVGTT). Por su simplicidad, este es el modelo más ampliamente utilizado para estimar la sensibilidad a la insulina. Los modelos con un solo comparti-

miento simplifican la cinética de la glucosa a una distribución uniforme por fuera de las células. Los modelos con dos compartimientos tratan de resolver este problema añadiendo un compartimiento adicional para la glucosa del líquido intersticial.

En el modelo independiente de insulina, la glucosa pasa al compartimiento 1 desde el hígado (producción hepática de glucosa) y ambos compartimientos tienen una comunicación bidireccional. Desde el compartimiento 1 hay una pérdida irreversible por la captación de los tejidos, independiente a la acción de la insulina y una pérdida irreversible desde el compartimiento 2, el cual representa la captación de glucosa estimulada por la misma (30) (ver figura 1).

La versión dependiente de insulina propuesta por Caumo y Cobelli (31) para evaluar la producción hepática de glucosa contiene dos estanques para la glucosa y uno remoto para la insulina. Así existen dos compartimientos para la extracción de la insulina, uno dependiente de la acción de la insulina y otro independiente.

Cobelli propuso un modelo con tres compartimientos para describir el paso entre el momento inicial y el final de un experimento de pinza euglucémica-hiperinsulinémica (32).

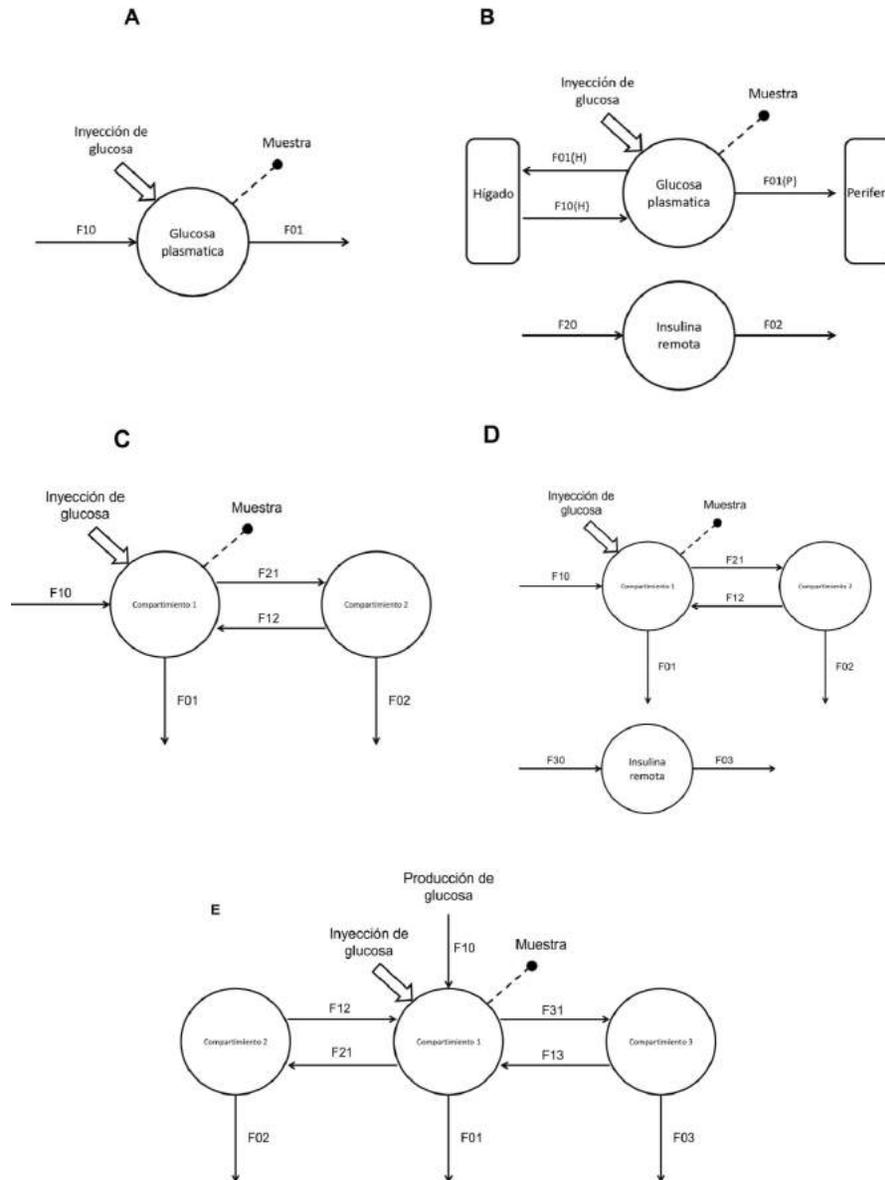


Figura 1. Representación gráfica de los modelos compartimentales de la glucosa. **A.** Modelo mínimo de un compartimiento independiente de la insulina. **B.** Modelo mínimo de un compartimiento dependiente de la insulina. **C.** Modelo mínimo de dos compartimientos independientes de la insulina. **D.** Modelo mínimo de dos compartimientos dependientes de la insulina. **E.** Modelo mínimo de tres compartimientos.

Fuente: elaboración propia.

Un primer compartimiento representa la producción de glucosa, el segundo los tejidos periféricos que

alcanzan un equilibrio rápido de glucosa y el tercero aquellos con un equilibrio lento. El segundo compar-

timiento está relacionado con tejidos como el hígado, los riñones y el cerebro, mientras que el tercero con el músculo y el tejido adiposo.

El incremento en el número de compartimientos se ha dado para tratar de representar mejor los fenómenos que rodean a la homeostasis de la glucosa; sin embargo, esto implica asumir nuevas suposiciones y volver más complejos los modelos.

- **Otras técnicas de modelado:** otras técnicas de modelado se han propuesto, Ghosh y Maka (33) propusieron un modelo no lineal autorregresivo, en el cual el valor de la glucosa en el instante actual depende tanto del valor inmediatamente anterior como del valor de insulina. Este modelo fue desarrollado con el propósito de ser usado dentro de un algoritmo de control.

Otro modelo no lineal de efectos mixtos fue desarrollado para estimar la sensibilidad a la insulina a partir de los datos solo de la glucosa en plasma, obviando la necesidad de medir los niveles de insulina y su desempeño es aceptable para este fin (34).

- **Extensiones al modelo mínimo para incluir un estímulo oral:** el modelo mínimo y sus extensiones fueron ideados para analizar primor-

dialmente un estímulo venoso, fuera en forma de un bolo o de una infusión continua; sin embargo, los experimentos necesarios para proveer datos para estos modelos son engorrosos, toman tiempo, exponen a los sujetos de experimentación a situaciones incómodas y tienen un alto costo.

El grupo de Dalla Man, Rizza y Cobelli (36) probó varios modelos gastrointestinales con una novedosa técnica de múltiples trazadores y protocolos orales, los cuales permiten estimar la tasa de absorción de glucosa para derivar un modelo que tuviera una entrada de glucosa a través del tracto gastrointestinal para utilizar con el test de tolerancia oral a la glucosa (OTTG).

- **Modelos matemáticos empíricos de la homeostasis de la glucosa:** los modelos empíricos o derivados enteramente desde los datos requieren usualmente de grandes candidatos de ellos. Esta había sido una de las grandes limitantes en la expansión de este tipo de modelos que se basan principalmente en aprendizaje de máquinas, sin embargo, con el incremento en el uso de sensores continuos o intermitentes de glucosa, la disponibilidad de estos datos ha aumentado, así como la cantidad de

modelos empíricos, especialmente en el área de la predicción.

Una revisión sistemática de la literatura reciente que sintetiza la evidencia disponible acerca de los modelos empíricos (*data driven*) (37) encontró que la mayoría se han desarrollado después del 2010.

Las técnicas más utilizadas son las redes neurales prealimentadas, los modelos híbridos que combinan un modelo fisiológico con alguna forma de aprendizaje de máquinas y las redes neuronales recurrentes. La mayoría tiene un horizonte de predicción menor a los 30 minutos, aunque tiempos tan largos como dos horas se han reportado. Los modelos han utilizado datos de más o menos 288 mediciones diarias, durante dos y 1400 días, y las métricas utilizadas para evaluar la capacidad de predicción del modelo son tan variadas que no permiten hacer una evaluación conjunta de los resultados.

Conclusiones

Se ha presentado de manera resumida el papel que ha tenido el modelado matemático en el desarrollo de la endocrinología, con ejemplos en el desarrollo teórico de la fisiología endocrina; el descubrimiento de potenciales nuevas explicaciones para hallazgos experimentales,

retando los paradigmas tradicionales; la predicción de situaciones clínicas y el desarrollo farmacológico y tecnológico. Este escrito no es sino un esbozo y en la literatura pueden encontrarse muchos más ejemplos, por lo que es muy probable que este campo siga expandiéndose a medida que nuevas soluciones matemáticas puedan ser aplicadas y las capacidades de cómputo permitan resolver modelos cada vez más complejos.

Los modelos están presentes en todos los aspectos de la vida, facilitan el relacionamiento con la realidad, siendo también una parte importante de la manera para entender el mundo y como endocrinólogos deberíamos conocer sus aspectos fundamentales, sus limitaciones y sus aplicaciones.

Referencias

- [1] Koch R. An address on bacteriological research. *BMJ*. 1890;2(1546):380-3. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.1546.380> ↑Ver página 70
- [2] Hocke AC, Suttorp N, Hippenstiel S. Human lung ex vivo infection models. *Cell Tissue Res*. 2017;367(3):511-24. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2546-z> ↑Ver página 71
- [3] Toledo-Pereyra LH. Joseph Lister's surgical revolution. *J Invest Surg*. 2010;23(5):241-3.

- <https://doi.org/10.3109/08941939.2010.520574> ↑Ver página 71
- [4] Epstein JM. Why model? *JASSS*. 2008;11(4):12. ↑Ver páginas 71, 73
- [5] Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, *et al.* Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63(2):492-8. <https://doi.org/10.1210/jcem-63-2-492> ↑Ver página 72
- [6] Marcum JA. Biomechanical and phenomenological models of the body, the meaning of illness and quality of care. *Med Health Care Philos*. 2004;7(3):311-20. ↑Ver página 72
- [7] Zhang P. Advanced industrial control technology. [lugar desconocido]: William Andrew; 2010. ↑Ver página 74
- [8] Marion G, Lawson D, editores. An introduction to mathematical modelling. [lugar desconocido]: [editorial desconocida]; 2015. ↑Ver página 74
- [9] Roper P, Callaway J, Armstrong W. Burst initiation and termination in phasic vasopressin cells of the rat supraoptic nucleus: a combined mathematical, electrical, and calcium fluorescence study. *J Neurosci*. 2004;24(20):4818-31. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4203-03.2004> ↑Ver página 75
- [10] MacGregor DJ, Leng G. Phasic firing in vasopressin cells: understanding its functional significance through computational models. *PLOS Comput Biol*. 2012;8(10):e1002740. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002740> ↑Ver página 75
- [11] MacGregor DJ, Leng G. Spike triggered hormone secretion in vasopressin cells; a model investigation of mechanism and heterogeneous population function. *PLOS Computat Biol*. 2013;9(8):e1003187. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003187> ↑Ver página 76
- [12] Evans JJ, Wilkinson TM, Wall DJ. A two-pathway mathematical model of the lh response to GnRH that predicts self-priming. *Int J Endocrinol*. 2013:410348. <https://doi.org/10.1155/2013/410348> ↑Ver página 76
- [13] Harris LA, Selgrade JF. Modeling endocrine regulation of the menstrual cycle using delay differential equations. *Math Biosci*. 2014;257:11-22. <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2014.08.011> ↑Ver página 76
- [14] Hendrix AO, Hughes CL, Selgrade JF. Modeling endocrine control of the

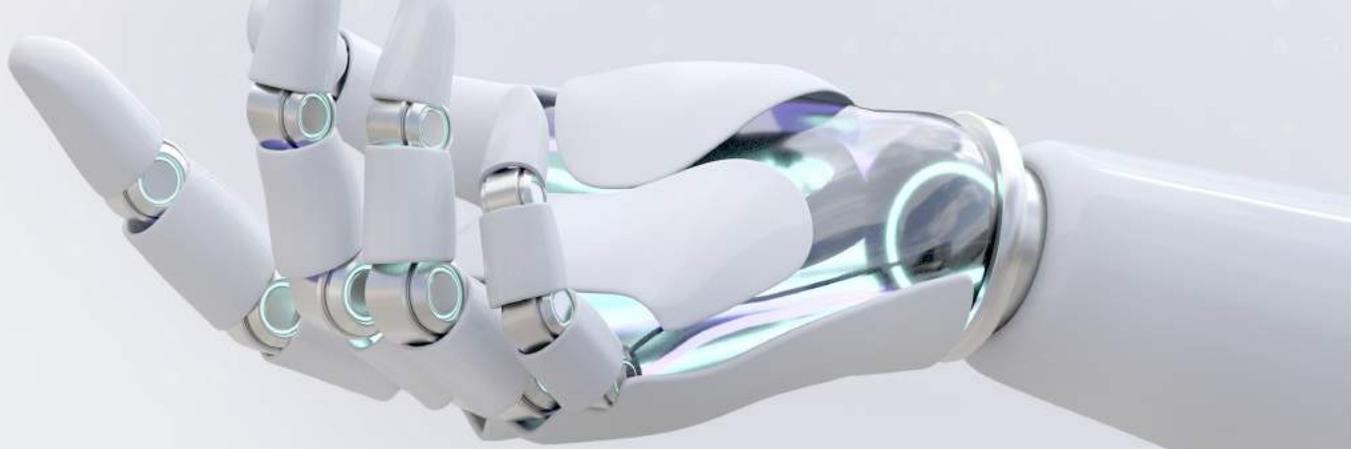
- pituitary-ovarian axis: androgenic influence and chaotic dynamics. *Bull Math Biol.* 2014;76(1):136- 56. <https://doi.org/10.1007/s11538-013-9913-7> ↑Ver página 76
- [15] Röblitz S, Stötzel C, Deuflhard P, Jones HM, Azulay DO, van der Graaf PH, *et al.* A mathematical model of the human menstrual cycle for the administration of GnRH analogues. *J Theor Biol.* 2013;321:8-27. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2012.11.020> ↑Ver página 76
- [16] Farhy LS, Straume M, Johnson ML, Kovatchev B, Veldhuis JD. Unequal autonegative feedback by GH models the sexual dimorphism in GH secretory dynamics. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002;282(3):R753-64. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00407.2001> ↑Ver página 76
- [17] Clark RG, Robinson ICAF. Growth induced by pulsatile infusion of an amidated fragment of human growth hormone releasing factor in normal and GHRF-deficient rats. *Nature.* 1985;314(6008):281-3. <https://doi.org/10.1038/314281a0> ↑Ver página 76
- [18] Evans WS, Farhy LS, Johnson ML. Biomathematical modeling of pulsatile hormone secretion: a historical perspective. *Methods Enzymol.* 2009; 454:345-66. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(08\)03814-7](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(08)03814-7) ↑Ver página 77
- [19] Steyn FJ. Nutrient sensing overrides somatostatin and growth hormone-releasing hormone to control pulsatile growth hormone release. *J Neuroendocrinol.* 2015;27(7):577- 87. <https://doi.org/10.1111/jne.12278> ↑Ver página 77
- [20] Walker JJ, Terry JR, Lightman SL. Origin of ultradian pulsatility in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Proc Biol Sci.* 2010;277(1688):1627-33. <https://doi.org/10.1098/rspb.2009.2148> ↑Ver página 77
- [21] Rankin J, Walker JJ, Windle R, Lightman SL, Terry JR. Characterizing dynamic interactions between ultradian glucocorticoid rhythmicity and acute stress using the phase response curve. *PLOS ONE.* 2012;7(2):e30978. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030978> ↑Ver página 77
- [22] Berberich J, Dietrich JW, Hoermann R, Müller MA. Mathematical modeling of the pituitary-thyroid feedback loop: role of a TSH-T(3)-shunt and sensitivity analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).*

- 2018;9:91. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00091> ↑Ver página 77
- [23] Leow MK. A mathematical model of pituitary-thyroid interaction to provide an insight into the nature of the thyrotropin-thyroid hormone relationship. *J Theor Biol.* 2007;248(2):275-87. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2007.05.016> ↑Ver página 77
- [24] Ajmera I, Swat M, Laibe C, Le Novere N, Chelliah V. The impact of mathematical modeling on the understanding of diabetes and related complications. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2013;2:e54. <https://doi.org/10.1038/psp.2013.30> ↑Ver página 78
- [25] Lema-Perez L, Aguirre-Zapata E, García-Tirado J. Recent advances in mathematical models for the understanding and treatment of Type 1 Diabetes Mellitus. 2015 IEEE 2nd Colombian Conference on Automatic Control (CCAC); 2015. pp. 1-6. <https://doi.org/10.1109/CCAC.2015.7345212> ↑Ver página 78
- [26] Fritzen K, Heinemann L, Schnell O. Modeling of diabetes and its clinical impact. *J Diabetes Sci Technol.* 2018;12(5):976-84. <https://doi.org/10.1177/1932296818785642> ↑Ver página 78
- [27] Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol.* 1979;236(6):E667-77. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1979.236.6.E667> ↑Ver página 79
- [28] Bolie VW. Coefficients of normal blood glucose regulation. *J Appl Physiol.* 1961;16:783-8. <https://doi.org/10.1152/jappl.1961.16.5.783> ↑Ver página 79
- [29] Cobelli C, Pacini G, Toffolo G, Sacca L. Estimation of insulin sensitivity and glucose clearance from minimal model: new insights from labeled IVGTT. *Am J Physiol Endocrinol Metabol.* 1986;250(5):E591-E8. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1986.250.5.E591> ↑Ver página 79
- [30] Radziuk J, Norwich KH, Vranic M. Experimental validation of measurements of glucose turnover in nonsteady state. *Am J Physiol.* 1978;234(1):E84-93. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1978.234.1.E84> ↑Ver página 79
- [31] Caumo A, Cobelli C. Hepatic glucose production during the

- labeled IVGTT: estimation by deconvolution with a new minimal model. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1993; 264(5):E829-E41. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1993.264.5.E829> ↑Ver página 79
- [32] Cobelli C, Toffolo G, Ferrannini E. A model of glucose kinetics and their control by insulin, compartmental and noncompartmental approaches. *Math Biosci.* 1984; 72(2): 291-315. [https://doi.org/10.1016/0025-5564\(84\)90114-7](https://doi.org/10.1016/0025-5564(84)90114-7) ↑Ver página 79
- [33] Ghosh S, Maka S. A NARX modeling-based approach for evaluation of insulin sensitivity. *Biomed Signal Process Control.* 2009;4(1):49-56. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2008.08.002> ↑Ver página 81
- [34] Yates JWT, Watson EM. Estimating insulin sensitivity from glucose levels only: use of a non-linear mixed effects approach and maximum a posteriori (MAP) estimation. *Comput Meth Programs Biomed.* 2013;109(2):134-43. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2011.12.014> ↑Ver página 81
- [35] Basu R, Di Camillo B, Toffolo G, Basu A, Shah P, Vella A, et al. Use of a novel triple-tracer approach to assess postprandial glucose metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;284(1):E55-69. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00190.2001> ↑Ver página
- [36] Dalla Man C, Rizza RA, Cobelli C. Meal simulation model of the glucose-insulin system. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2007;54(10):1740-9. <https://doi.org/10.1109/TBME.2007.893506> ↑Ver página 81
- [37] Woldaregay AZ, Årsand E, Walderhaug S, Albers D, Mamykina L, Botsis T, et al. Data-driven modeling and prediction of blood glucose dynamics: machine learning applications in type 1 diabetes. *Artif Intell Med.* 2019;98:109-34. <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2019.07.007> ↑Ver página 82

Cómo citar:

Builes-Montaño CE, Ramírez-Rincón A, Botero-Arango JF. Modelado matemático y Endocrinología. *Rev. Colomb. Endocrinol. Diabet. Metab.* 2021. 8(1): 69-86. <https://doi.org/10.53853/encr.8.1.702>



Consensos, recomendaciones, guías y perspectivas

Capítulo 5

Inteligencia artificial: una nueva dimensión en Endocrinología

Carlos Alberto Cure-Cure 

Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo

Guillermo Edinson Guzmán-Gómez

<https://orcid.org/0000-0001-7969-0849>

Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo

 **Autor de correspondencia:** Carlos Alberto Cure-Cure, Clinisánitas Colina Campestre, Cra. 59 N° 72 - 115, Bogotá, Colombia. Correo-e: cacurec@gmail.com



**Asociación Colombiana
de Endocrinología,
Diabetes y Metabolismo**
Fundada en 1950

Inteligencia artificial: una nueva dimensión en Endocrinología

C. Cure-Cure y G. Guzmán-Gómez 

Resumen

Propósito. La medicina moderna está enfrentada al reto de adquirir, analizar y aplicar una gran cantidad de conocimiento para resolver problemas clínicos complejos y la tecnología es una herramienta clave de este proceso. La promesa de la inteligencia artificial (IA) es proveer herramientas efectivas para mejorar la práctica médica con diferentes técnicas.

Contenido. En el siguiente capítulo se describen los tipos de inteligencia artificial, además de las diferentes técnicas, de roles protagónicos, en el contexto de su implementación en medicina y, específicamente, en Endocrinología; allí se reconoce a la diabetes como su área de mayor influencia con las redes neuronales y bayesianas, los bosques aleatorios, el machine learning, entre otros. Se aborda cómo el su uso actual de la IA incluye el análisis de resultados para estudios de investigación, sistemas de soporte a la decisión clínica y otros tantos más.

Conclusiones. La incorporación de la IA ofrece beneficios en la práctica médica actual, en la Endocrinología, desde el diagnóstico hasta el tratamiento; se reconocen los vacíos y los terrenos por explorar. En el tiempo nos veremos expuestos a un incremento exponencial de su uso en la medicina, asistiendo al personal médico para generar una optimización y una mejora de la atención en salud.

Palabras clave: Endocrinología, inteligencia artificial, manejo, predicción.

Introducción

La IA se define como la ciencia de construir máquinas que hagan cosas que, si las hicieran los humanos, requerirían de inteligencia. La IA como ciencia moderna es el resultado de la confluencia de diferentes corrientes intelectuales (teoría de la computación, cibernética, teoría de la información y procesamiento simbólico), desarrollada sobre los cimientos formales de la lógica y la matemática discreta e impulsada por el desarrollo de computadores digitales que cada vez tienen una mayor capacidad y velocidad de procesamiento (1).

La IA se refiere entonces a un sistema computarizado que simula la inteligencia humana o la conducta inteligente como el aprendizaje, el raciocinio y la resolución de problemas. Su potencial para explotar las relaciones significativas con un grupo de datos puede ser usado en la medicina para el diagnóstico, el tratamiento y la predicción de desenlaces en muchos escenarios clínicos.

La medicina moderna está enfrentada con los retos de adquirir, analizar y aplicar la gran cantidad de conocimientos necesarios para resolver complejos problemas clínicos. Su promesa es proveer de herramientas efectivas para mejorar

la práctica médica (2–4) y esta ha evolucionado rápidamente, teniendo un potencial importante en la toma de decisiones clínicas basadas en evidencia para la asistencia médica como investigación.

La IA irrumpe con fuerza en el sector de la salud, tanto en la asistencia como en la investigación. Para fomentar su implantación con seguridad desde el punto de vista ético-legal, es prioritario anonimizar los datos y que estas herramientas ayuden a tomar decisiones sin reemplazar al profesional, quien debe continuar presidiendo la relación médico-paciente.

Tipos de IA

Existen diferentes técnicas de IA: redes neuronales y bayesianas, bosques aleatorios, máquinas de soporte vectorial y *machine learning*, entre otros. De todos estos, el *machine learning* (ML) ha sido el de mayor crecimiento y aplicación en el campo de la medicina. Este es un sistema que entrena un modelo predictivo para identificar patrones o datos de entrada, los cuales son usados para tomar decisiones. El ML puede aprender y mejorar de la experiencia y ahora es usado en diferentes áreas como la robótica o las tecnologías de voz. En el ML existen diferentes algoritmos como el aprendizaje supervisado, el no supervisado, el reforzado y el profundo.

El **aprendizaje supervisado** usa datos de entrada y algunos de salida conocidos.

Este modelo identifica patrones que son correlacionados con los datos de entrada para tomar decisiones y el objetivo del aprendizaje es derivar una función que infiera la salida más deseada para la nueva entrada del conjunto de datos previamente etiquetados. Este tipo de IA ha sido usado para soportar decisiones clínicas en imágenes médicas, para diagnosticar cáncer o, por ejemplo, en el análisis de registros clínicos electrónicos para realizar predicciones respecto a recurrencia, pronóstico y mortalidad de enfermedades.

El **aprendizaje no supervisado** es usado para descubrir estructuras de datos y hacer predicciones basadas en datos de ingreso únicamente. Este tipo de aprendizaje explora estructuras o patrones en conjuntos de datos sin etiquetar, o sea, datos generales como sería ingresar una foto de un caballo sin que se diga que es un caballo. En medicina, se ha venido usando este aprendizaje para predecir el riesgo de enfermedades basado en variaciones genéticas.

El **aprendizaje por refuerzo** es más autónomo, permite que un agente computarizado tome acciones e interactúe con el ambiente usando recompensas y errores como retroalimentación para guiar el entrenamiento. Un ejemplo de este último son los vehículos autónomos. En medicina podrían ser usados en cirugía robótica asistida.



Por último, el **aprendizaje profundo** descubre estructuras complicadas de grandes datos usando algoritmos de retropropagación operados en múltiples niveles, se usa una estructura jerárquica de redes neuronales artificiales que se construyen de forma similar a la estructura neuronal del cerebro. La primera capa de la red neuronal procesa, extrae información y la transmite a la siguiente capa como salida (proceso que se repite en diferentes capas hasta la capa final para obtener la predicción). Ha sido usado en análisis de datos, videos, texto, etc. En la medicina ha permitido avances en el diagnóstico por imágenes, decisiones de tratamiento, investigación biomédica y otras áreas (5)

En la investigación de Endocrinología y metabolismo, el número de publicaciones sobre ML ha aumentado exponencialmente, alcanzando aproximadamente 2000 publicaciones a finales de la última década (6).

IA en el análisis de los resultados de estudios de investigación

Las grandes bases de datos con gran cantidad de variables para procesar son comunes en los estudios biomédicos con observaciones genéticas o de biomarcadores.

Los métodos comunes para el análisis exploratorio incluyen el aprendizaje automático y los métodos de regresión, así como los métodos de kernel, la regresión de componentes principales y los modelos lineales y lineales generalizados, en los cuales se ha basado el análisis estadístico tradicional.

Cuando la muestra contiene un excesivo número de datos, los métodos de regresión tradicionales pueden ser engañosos, para lo cual ha sido de gran aceptación emplear las aplicaciones de aprendizaje automático o ML a través del *random forest* o el *random survival forest*.

Una técnica bien conocida de aprendizaje automático y de reducción del gran tamaño de los datos a analizar es la de los métodos de regresión y de regularización a través de la contracción de coeficientes, los cuales están representados por Lasso (*least absolute shrinkage and selection operator*) y sus generalizaciones.

Cuando hay variables altamente correlacionadas, el Lasso podría no funcionar bien y en esos casos se tiende a seleccionar solo una covariable (predictor) entre un grupo de covariables altamente correlacionadas. Sus generalizaciones, *Elastic Net Lasso* (o *Elasso*), tratan mejor estos grupos correlacionados mediante el empleo de algunos términos de penalización o modificadores, los cuales tienden a seleccionar las covariables altamente correlacionadas o juntas, como un grupo; sin embargo, se observa en la literatura que el *Lasso* y sus generalizaciones todavía tienen tres limitaciones en la práctica:

En primer lugar, es posible que no funcionen bien para variables con correlaciones moderadas o no extremas. En segundo lugar, sus algoritmos pueden provocar una reducción excesiva de los coeficientes estimados, lo que puede fallar en la detección de covariables con efectos moderados. En tercer lugar, dado que los términos de penalización no están necesariamente asociados con las interpretaciones biológicas, algunas variables no seleccionadas por estos pro-

cedimientos pueden ser biológicamente significativas y deberían ser incluidas.

Dadas las limitaciones de estos métodos existentes, Huang *et al.* (7) proponen un método novedoso de selección de características basado en la descomposición del espacio de covariables, como lo es la “selección de características de descomposición” (o *DFS*), el cual compara sus propiedades prácticas con el *Lasso* y sus generalizaciones a través de un estudio de simulación, y evalúa su potencial de aplicación mediante un estudio biomédico con biomarcadores.

El ML da una mejor predicción de riesgo en estudios epidemiológicos a gran escala sobre los métodos estándar de *scores* para predicción de riesgos. Los métodos basados en bosques aleatorios de selección de variables, seguidos por los métodos de regresión Cox, permiten mejorar la predicción de desenlaces sin los problemas de superposición o convergencia (8, 9).

En este tipo de análisis se parte de bases de datos para construir bosques y seleccionar variables importantes según interés. Un ejemplo de estos fue el análisis del estudio de “Prevalencia de Enfermedades Metabólicas y su Influencia en la Enfermedad Cardiovascular y Fracturas” en la ciudad de Barranquilla (Proud), donde se asociaron en un análisis univariado: edad, diabetes, estado civil, hipertensión, presión arterial



sistólica, índice de masa corporal, peso, relación cintura-cadera, ataque cardíaco, accidente cerebrovascular, frecuencia cardíaca, consumo de frutas y alcohol con la mortalidad para ambos sexos (todos $P < 0,01$). Además, las fracturas, el cáncer, el ejercicio, la edad de la menarquia y el número de embarazos se relacionaron con la mortalidad en las mujeres (todos $P < 0,01$) con un análisis de regresión de Cox multivariado que demostró hallazgos congruentes (10).

También está adquiriendo relevancia y cada vez es más frecuente el análisis secundario de estudios públicamente disponibles, donde se hace un análisis con un enfoque diferente al de sus autores originales a través del uso del *random forest*, con la identificación de las variables importantes.

IA en los sistemas de soporte a la decisión clínica

Los sistemas de soporte a la decisión clínica (SSDC) pueden ser definidos como un *software* en el que las características de los pacientes individuales son usadas para generar evaluaciones o recomendaciones al médico y ayudar en la toma de decisiones de un paciente en específico y mejorar la atención en salud. Los SSDC requieren que los usuarios sean capaces de entender cualquier recomendación, por ende, el clínico combina su conocimiento con la información o sugerencia provista por el SSDC (11).

Los SSDC se remontan a 1970, cuando apenas eran usados con propósitos académicos. Ya para 2013 se estima que el 41% de los hospitales en Estados Unidos y 62% en Canadá tienen un SSDC

(12, 13). Los clásicos incluyen algoritmos de diagnóstico y manejo, calculadoras, botones de información para recuperación de conocimiento mediante recursos como UpToDate o MDconsult y a menudo pueden ser usados en aplicaciones web, integrados a registros electrónicos de historias clínicas y siendo administrados en computadores de escritorio, portátiles, tabletas, teléfonos inteligentes, etc.

Los SSDC pueden ser basados o no en conocimiento, en los que sí lo están, crean reglas de decisión utilizando la evidencia basada en la literatura y los que no requieren una fuente de datos que son aprovechados por IA para la toma de decisiones (5). “The Babylon AI powered Triage And Diagnostic System” en el Reino Unido es un buen ejemplo del potencial de estos sistemas, los cuales obtienen una certeza diagnóstica comparable al clínico (14, 15).

Los SSDC en diabetes han demostrado mejorar la calidad de atención y cuidado de los pacientes diabéticos con una mejora en los resultados de Hba1c, calidad de vida y tamizaje, para complicaciones relacionadas como retinopatía o pie diabético. Los soportes de decisión clínica basados en ML en diabetes predicen respuestas cortas y tempranas de Hba1c después de iniciar tratamiento. Además, estas herramientas ayudan a identificar variables clínicas que puedan influenciar la respuesta del

paciente, AUC 0,80 (0,78-0,83 IC 95 %) (12) y, también, predicen adherencia y riesgo de hospitalización.

En un estudio de cohorte retrospectiva, el ML arrojó umbrales de adherencia entre 46 y 94 %, confirmando la variabilidad de los umbrales de adherencia de acuerdo con las características de los pacientes (13). En cuanto al tratamiento, muchos pacientes insulinizados no lograron los objetivos glucémicos (16), lo cual puede estar relacionado con la experticia del clínico. Los sistemas de soporte a la decisión de dosis de insulina basado en IA reducen esta brecha, demostrando la no inferioridad respecto a médicos especializados en el cuidado de la diabetes (17). Estas herramientas incluso se han experimentado para el cálculo de insulina basal en usuarios de bomba de insulina (18).

IA en la estratificación de población en riesgo

El *Health Recommendation System* (HRS) usa ML para predecir el riesgo para una enfermedad, incluida la diabetes, analizando el estilo de vida, los factores de salud física, los de salud mental y sus actividades sociales, siendo capaz de predecir el riesgo de diabetes usando árboles de decisiones, bosques aleatorios y redes neuronales con alta certeza (ACC = 0,8084) (19). También se han creado modelos predictivos usando

big data para estimar la posibilidad de desarrollar complicaciones a corto y largo plazo de la diabetes (20). En mujeres embarazadas, el ML tuvo un poderdiscriminativo superior al monitoreo de glucosa de ayunas como predictor de diabetes gestacional (21).

En osteoporosis, muchas fracturas ocurren por debajo del umbral densitométrico de osteoporosis. Calculadores de riesgo como el Frax son métodos costo-efectivos en la clínica para la identificación de población en riesgo de fractura (22–26). Un método de ML con árboles de regresión y clasificación, basado en edad y densidad mineral ósea, tuvo una predicción similar al Frax (27).

La predicción de resultados respuesta en cirugía transesfenoidal es importante para trazar conductas terapéuticas en acromegalia. De esta manera, un modelo de ML que tiene en cuenta variables clínicas como edad, género, nadir de hormona de crecimiento, diámetro máximo del tumor, clasificación Knosp, desórdenes oftálmicos y técnica quirúrgica fue

construido y resultó ser el de mejor rendimiento, ya que los árboles de decisión de aumento de gradiente con sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo fueron del 87,8 %, 78,5 %, 65,9 % y 93,2 % respectivamente, incluso mejor que la clasificación Knosp (área bajo la curva 0,82 vs. 0,71) (28).

IA en el diagnóstico por imágenes para endocrinología

Los algoritmos de IA han tenido un gran avance en las herramientas de reconocimiento de imágenes. Históricamente, las imágenes diagnósticas son analizadas por un médico entrenado, sin embargo, la IA ofrece métodos de reconocimiento automatizado.

En tiroides, la clasificación de nódulos tiroideos por ultrasonido es basado en *Ti-rads* (*thyroid imaging reporting and data system*), que clasifica el nódulo según características ecográficas de forma, tamaño, ecogenicidad, calcificación, márgenes y vascularización. En un estudio, con



el ánimo de reducir la subjetividad, un total de 27 características morfológicas y geométricas fueron extraídas de las imágenes ecográficas, clasificando hallazgos como malignos o benignos, y usando ML se demostró una estimación cercana al *Tirads* (29). Otro algoritmo, usando aprendizaje profundo para la estratificación de riesgo del nódulo tiroideo, logró sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 84,9 %, 74,3 %, 60,9 % y 91,2 % respectivamente, con un tiempo promedio de predicción de 30 milisegundos por imagen (30). La inteligencia artificial reporta, en general, certeza diagnóstica entre 83 y 95 %, evitando que el diagnóstico sea operador dependiente (20, 21, 31).

Algunas características ecográficas en el nódulo tiroidea son predictoras de mutaciones BRAF (32–34), que optimizadas con la aplicación de algoritmos basados en redes neuronales convolucionales reportan sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de 85,3 %, 41,6 %, 59,4 %, y 73,9 % respectivamente (35).

La orbitopatía tiroidea es una complicación frecuente de la enfermedad de graves, siendo la tomografía computarizada (TC) de órbitas una herramienta costo-efectiva en el diagnóstico. Así, un modelo de IA con redes neuronales convolucionales profundas basado en TC de órbitas logró certeza, sensibilidad

y especificidad de 87 %, 88 % y 85 % respectivamente (36), el cual podría ser una nueva herramienta en el diagnóstico de orbitopatía tiroidea.

Para tamización de retinopatía diabética, la IA ha resultado una estrategia costo-efectiva (31). Con algoritmos de aprendizaje profundo ha sido posible un diagnóstico automatizado, de alta sensibilidad y especificidad de 92,3 % y 93,7 % respectivamente (37). IDX-DX, un dispositivo que usa un algoritmo de IA para analizar imágenes digitales de retina para la detección de retinopatía, fue aprobado por la FDA y es reconocido por sociedades científicas como un elemento útil para la detección de esta complicación (38, 39).

En los últimos años, diferentes algoritmos para diagnosticar osteoporosis basados en imágenes han sido desarrollados. Pan *et al.* (40) desarrollaron un modelo de aprendizaje profundo para análisis de cuerpos vertebrales por tomografía como modelo de diagnóstico de osteoporosis. Areeckal *et al.* (41) propusieron un modelo con redes neuronales para el diagnóstico de osteoporosis con radiografías de muñeca y mano. Sumándose una revisión sistemática y metanálisis de siete estudios con diferentes técnicas que confirman un rendimiento óptimo de estas estrategias para el diagnóstico de osteoporosis con sensibilidad y especificidad del 96 % y 95 % respectivamente (42).

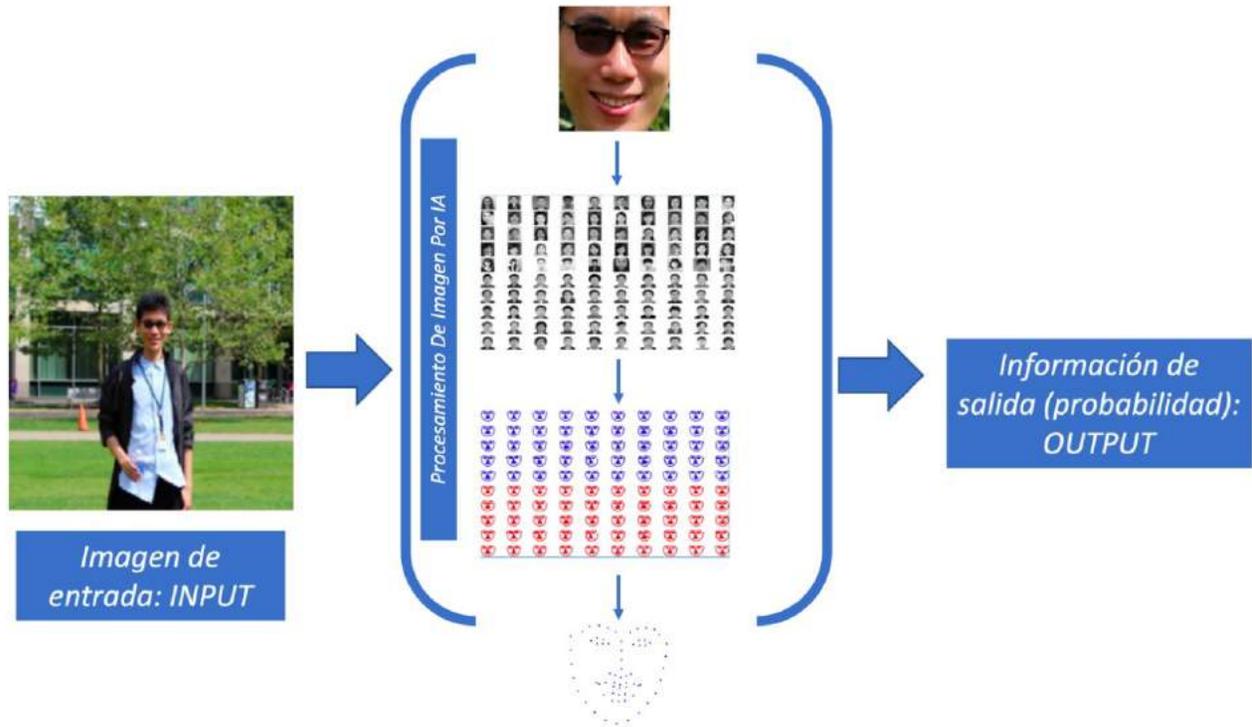


Figura 1. Diagrama que muestra el sistema de diagnóstico de acromegalia basado en fotografía facial
 Nota: primero hay una fotografía de entrada (*input*). Luego los algoritmos de IA basados en subconjuntos de caras reconocen las mismas, localizan rasgos faciales y generan una salida (*output*) que es probabilidad final de diagnóstico.

Fuente: modificado de Kong, *et al.* 2018.

La acromegalia que es generada por un exceso de secreción de hormona de crecimiento, usualmente tiene un curso insidioso con retraso en el diagnóstico de 7-10 años (43). Los hallazgos faciales son muy típicos: prognatismo mandibular, crecimiento del hueso frontal, diastema de los incisivos, etc. Usando 1123 fotos se integró y entrenó un *software* con diferentes métodos de IA (modelos lineales generalizados, máquina de soporte vectorial, árboles aleatorios, redes neuronales convolucionales, modelos lineales gene-

ralizados) para crear un método conjunto en la detección facial de acromegalia (figuras 1 y 2). Teniendo el mejor resultado de los métodos probados sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo de 96 % y valor predictivo negativo de 95 % (44).

IA en las herramientas de autocontrol y monitoreo para pacientes

La IA ha permitido empoderar al paciente en el control de su enfermedad (39). En la diabetes, el autocontrol es una



Figura 2. Los métodos de aprendizaje automático proporcionan una forma potencial de reconocimiento de características faciales de un paciente con acromegalia

Fuente: modificado de Kong, *et al.* 2018.

herramienta clave de manejo que inicia tal vez en la sensibilización del paciente como estrategia de empoderamiento y allí las plataformas digitales a través de aplicaciones web o móviles tienen un papel protagónico, donde la IA podría ser incluida (45).

La IA ha sido añadida en la toma diaria de decisiones del paciente en cuanto a

dieta e incluso dosis de insulina (46). Por ejemplo, The One Drop Mobile app, diseñada para ayudar a programar recordatorios de medicación, ver estadísticas, trazar y seguir objetivos en pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2, tuvo un total de 1288 pacientes que reportaron una absoluta reducción en HbA1c de 1,07 % a 1,27 % (47). Varias aplicaciones móviles

han sido diseñadas para customizar planes dietarios o de actividad física según necesidades personales y estilos de vida.

Telehealth ha revolucionado el manejo de la diabetes. El monitoreo remoto reduce el tiempo de visita y permite hacerlo en tiempo real. La IA tiene la capacidad de reemplazar un 50-70 % de las visitas rutinarias con monitoreo remoto (39). También, los mensajes cortos de texto han sido implementados para mejorar la adherencia en África subsahariana con buenos resultados (48).

Limitaciones de la inteligencia artificial

La IA tiene diferentes limitaciones. Lo primero es el factor humano y la necesidad aún de refinamiento periódico, lo cual habla de la dependencia en este caso de las habilidades médicas. También, los escasos datos apoyan que se deben construir algoritmos más certeros para el cuidado de las patologías. Así, estos necesitan ser madurados y estructurados para construir soluciones de impacto. Por último, en su diseño los modelos actuales de IA han sido validados usando un set de datos retrospectivos, siendo necesarias validaciones prospectivas para mantener la promesa del cuidado automático.

Conclusión

La incorporación de la IA en la endocrinología es un cambio por adoptar y mejorar. La IA ofrece muchos beneficios en la

práctica médica actual, desde el diagnóstico hasta el tratamiento. No obstante, son muchos los vacíos y los terrenos por explorar. En el tiempo nos veremos expuestos a un incremento exponencial de su uso en la medicina, asistiendo al personal médico para generar una optimización y una mejora de la atención en salud.

Referencias

- [1] Escolano-Ruiz F, Cazorla-Quevedo M, Alfonso-Galipienso M, Colomina-Pardo O, Lozano-Ortega M. Inteligencia artificial: modelos, técnicas y áreas de aplicación. Madrid, España: Thomson; 2003. Cap. 1. p. 3-7. ↑[Ver página 88](#)
- [2] Konstam MA, Hill JA, Kovacs RJ, Harrington RA, Arrighi JA, Khera A. The academic medical system: reinvention to survive the revolution in health care. *J Am Coll Cardiol.* 2017 mzo. 14;69(10):1305-12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.024> ↑[Ver página 89](#)
- [3] Steinhubl SR, Topol EJ. Moving from digitalization to digitization in cardiovascular care why is it important, and what could it mean for patients and providers? *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:1489-96. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.08.006> ↑[Ver página 89](#)

- [4] Boeldt DL, Wineinger NE, Waalen J, Gollamudi S, Grossberg A, Steinhubl SR, *et al.* How consumers and physicians view new medical technology: comparative survey. *J Med Internet Res.* 2015 sept. 14;17(9):e215. <https://doi.org/10.2196/jmir.4456> ↑Ver página 89
- [5] Chen M, Decary M. Artificial intelligence in healthcare: an essential guide for health leaders. *Healthc Manag Forum.* 2020 en. 1;33(1):10-8. <https://doi.org/10.1177/0840470419873123> ↑Ver página 90, 93
- [6] Hong N, Park H, Rhee Y. Machine learning applications in endocrinology and metabolism research: an overview. *Endocrinol Metabol.* 2020;35:71-84. <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.35.1.71> ↑Ver página 90
- [7] Huang H, Li Y, Liang H, Wu CO. Decomposition feature selection with applications in detecting correlated biomarkers of bipolar disorders. *Stat Med.* 2019;38(23):4574-82. <https://doi.org/10.1002/sim.8317> ↑Ver página 91
- [8] Mallick Z, Dey A, Gu Y, Shalhoub R, Wang R, Wu C, *et al.* Acute and stable ischemic heart disease predictors of all-cause mortality in the bari 2d trial identified by machine-learning. ↑Ver página 91
- [9] Gani N, Dey A, Xin V, Wang R, Shalhoub R, Wu C, *et al.* Prevention predictors of all-cause mortality in the sprint trial identified by machine learning. ↑Ver página 91
- [10] Cure-Cure CA, Cure P, Gu Y, Tian X, Patel T, Wu CO, *et al.* Abstract 16252: predictors of all cause mortality and their gender differences in a hispanic population from Barranquilla-Colombia using machine learning with random survival forests. *Circulation.* 2018 nov. 6;138(supl. 1):A16252. Disponible en: https://doi.org/10.1161/circ.138.suppl_1.16252 ↑Ver página 92
- [11] Sutton RT, Pincock D, Baumgart DC, Sadowski DC, Fedorak RN, Kroeker KI. An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success. *NPJ Digit Med.* 2020 febr. 6;3:17. <https://doi.org/10.1038/s41746-020-0221-y> ↑Ver página 92
- [12] Nagaraj SB, Sidorenkov G, van Boven JFM, Denig P. Predicting short- and long- term glycosylated haemoglobin response after insulin initiation in patients with type 2 diabetes mellitus using machine-learning algorithms. *Diabetes Obes Metab.* 2019 dic.;21(12):2704-11. <https://doi.org/10.1111/dob.13811>

- [org/10.1111/dom.13860](https://doi.org/10.1111/dom.13860) ↑Ver página 93
- [13] Lo-Ciganic WH, Donohue JM, Thorpe JM, Perera S, Thorpe CT, Marcum ZA, *et al.* Using machine learning to examine medication adherence thresholds and risk of hospitalization. *Med Care.* 2015 ag.;53(8):720-8. <https://doi.org/10.1097/MLR.0000000000000394> ↑Ver página 93
- [14] Baker A, Perov Y, Middleton K, Baxter J, Mullarkey D, Sangar D, *et al.* A comparison of artificial intelligence and human doctors for the purpose of triage and diagnosis. *Artif. Intell.* 2020 nov. 30;3. <https://doi.org/10.3389/frai.2020.543405> ↑Ver página 93
- [15] Zhang Y, Walecki R, Winter J, Bragman F, Lourenco S, Hart C, *et al.* Applying artificial intelligence methods for the estimation of disease incidence: the utility of language models. *Front. Digit. Health.* 2020 dic. 1;2:569261. <https://doi.org/10.3389/fdgth.2020.569261> ↑Ver página 93
- [16] Miller KM, Foster NC, Beck RW, Bergensta RM, DuBose SN, DiMeglio LA, *et al.* Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the t1d exchange clinic registry. *Diabetes Care.* 2015 jun. 1;38(6):971-8.
- <https://doi.org/10.2337/dc15-0078> ↑Ver página 93
- [17] Nimri R, Battelino T, Laffel LM, Slover RH, Schatz D, Weinzimer SA, *et al.* Insulin dose optimization using an automated artificial intelligence-based decision support system in youths with type 1 diabetes. *Nat Med.* 2020 sept. 1;26(9):1380-4. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1045-7> ↑Ver página 93
- [18] Guzmán-Gómez GE, Burbano-Agreto LE, Martínez V, Bedoya-Leiva OF. Application of artificial intelligence techniques for the estimation of basal insulin inpatients with type I diabetes. *Int J Endocrinol.* 2020 nov. 3;2020:7326073. <https://doi.org/10.1155/2020/7326073> ↑Ver página 93
- [19] Zou Q, Qu K, Luo Y, Yin D, Ju Y, Tang H. Predicting diabetes mellitus with machine learning techniques. *Front Genet.* 2018 nov. 6;9. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00515> ↑Ver página 93
- [20] Yap MH, Chatwin KE, Ng CC, Abbott CA, Bowling FL, Rajbhandari S, *et al.* A New Mobile Application for Standardizing Diabetic Foot Images. A new mobile application for standardizing diabetic foot images. *J Diabetes Sci Technol.* 2018 en.;12(1):169-73.

- <https://doi.org/10.1177/1932296817713761> ↑Ver página 94, 95
- [21] Allalou A, Nalla A, Prentice KJ, Liu Y, Zhang M, Dai FF, *et al.* A predictive metabolic signature for the transition from gestational diabetes mellitus to type 2 diabetes. *Diabetes*. 2016 sept. 1;65(9):2529-39. <https://doi.org/10.2337/db15-1720> ↑Ver página 94, 95
- [22] Struja T, Guebelin L, Kutz A, Fehlberg H, Mueller B, Schuetz P. Does immunosuppressive therapy improve outcomes in Graves' Disease? A systematic review and meta-analysis. *Thyroid* [Internet]. 2016 mzo. 7;26(5):634-40. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0647> ↑Ver página 94
- [23] Cranney A, Jamal SA, Tsang JF, Josse RG, Leslie WD. Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women. *CMAJ*. 2007 sept. 11;177(6):575-80. <https://doi.org/10.1503/cmaj.070234> ↑Ver página 94
- [24] Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A, *et al.* Case finding for the management of osteoporosis with FRAX®-assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporosis International*. 2008;19(10):1395-408. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0712-1> ↑Ver página 94
- [25] Faulkner KG, Orwoll E. Implications in the use of T-scores for the diagnosis of osteoporosis in men. *J Clin Densitom*. 2002;5(1):87-93. <https://doi.org/10.1385/JCD:5:1:087> ↑Ver página 94
- [26] Kanis JA, McCloskey E, Harvey NC, Johansson H, Leslie WD. Intervention thresholds and the diagnosis of osteoporosis. *Bone Miner Res*. 2015 oct.;30(10):1747-53. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2531> ↑Ver página 94
- [27] Su Y, Kwok TCY, Cummings SR, Yip BHK, Cawthon PM. Can classification and regression tree analysis help identify clinically meaningful risk groups for hipfracture prediction in older american men (The MrOS Cohort Study)? *JBMR Plus*. 2019 oct. 1;3(10). <https://doi.org/10.1002/jbm4.10207> ↑Ver página 94
- [28] Fan Y, Li Y, Li Y, Feng S, Bao X, Feng M, *et al.* Development and assessment of machine learning algorithms for predicting remission after transsphenoidal surgery among patients with acromegaly. *Endocrine*. 2020;67(2):412-22. <https://doi.org/10.1007/>

- [s12020-019-02121-6](#) ↑Ver página 94
- [29] Gomes-Ataide EJ, Ponugoti N, Illanes A, Schenke S, Kreissl M, Friebe M. Thyroid nodule classification for physician decision support using machine learning- evaluated geometric and morphological features. *Sensors (Suiza)*. 2020 nov. 1;20(21):1-14. <https://doi.org/10.3390/s20216110> ↑Ver página 95
- [30] Thomas J, Haertling T. AIbX, artificial intelligence model to risk stratify thyroid nodules. *Thyroid*. 2020 jun.;30(6):878-84. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0752> ↑Ver página 95
- [31] Bellemo V, Lim G, Rim TH, Tan GSW, Cheung CY, Satta S, *et al.* Artificial intelligence screening for diabetic retinopathy: the real-world emerging application. *Curr Diab Rep*. 2019 jul. 31;19(9):72. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1189-3> ↑Ver página 95
- [32] Kabaker AS, Tublin ME, Nikiforov YE, Armstrong MJ, Hodak SP, Stang MT, *et al.* Suspicious ultrasound characteristics predict BRAFV600E-positive papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2012 jun. 1;22(6):585-9. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0274> ↑Ver página 95
- [33] Kwak JY, Kim EK, Chung WY, Moon HJ, Kim MJ, Choi JR. Association of BRAFV600E mutation with poor clinical prognostic factors and US features in Korean patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Radiology*. 2009 dic.;253(3):854-60. <https://doi.org/10.1148/radiol.2533090471> ↑Ver página 95
- [34] Hwang J, Shin JH, Han BK, Ko EY, Kang SS, Kim JW, *et al.* Papillary thyroid carcinoma with BRAFV600E mutation: Sonographic prediction. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 my.;194(5):W425-30. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.3512> ↑Ver página 95
- [35] Yoon J, Lee E, Koo JS, Yoon JH, Nam KH, Lee J, *et al.* Artificial intelligence to predict the BRAFV600E mutation in patients with thyroid cancer. *PLoS ONE*. 2020 nov. 1;15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242806> ↑Ver página 95
- [36] Song X, Liu Z, Li L, Gao Z, Fan X, Zhai G, *et al.* Artificial intelligence CT screening model for thyroid-associated ophthalmopathy and tests under clinical conditions. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2021 febr.;16(2):323-330. <https://doi.org/10.1007/>

- s11548-020-02281-1 ↑Ver
página 95
- s00330-020-06679-y ↑Ver
página 95
- [37] Grzybowski A, Brona P, Lim G, Ruamviboonsuk P, Tan GSW, Abramoff M, *et al.* Artificial intelligence for diabetic retinopathy screening: a review. *Eye (Londres)*. 2020 mzo.;34(3):451-60. <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0566-0> ↑Ver
página 95
- [38] American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabete-2020. *Diabetes Care*. 2020 en. 1;43:S135-51. <https://doi.org/10.2337/dc20-S011> ↑Ver
página 95
- [39] Fagherazzi G, Ravaud P. Digital diabetes: perspectives for diabetes prevention, management and research. *Diabetes Metab*. 2019 sept.;45(4):322-329. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.08.012> ↑Ver
página 95, 96, 98
- [40] Pan Y, Shi D, Wang H, Chen T, Cui D, Cheng X, *et al.* Automatic opportunistic osteoporosis screening using low-dose chest computed tomography scans obtained for lung cancer screening. *Eur Radiol*. 2020 jul.;30(7):4107-16. <https://doi.org/10.1007/>
- [41] Areeckal AS, Jayasheelan N, Kamath J, Zawadynski S, Kocher M, David S. Early diagnosis of osteoporosis using radiogrammetry and texture analysis from hand and wrist radiographs in Indian population. *Osteoporos Int*. 2018 mzo.;29(3):665-73. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4328-1> ↑Ver
página 95
- [42] Gao L, Jiao T, Feng Q, Wang W. Application of artificial intelligence in diagnosis of osteoporosis using medical images: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2021;32(7):1279-86. <https://doi.org/10.1007/s00198-021-05887-6> ↑Ver
página 95
- [43] Utiger RD. Treatment of acromegaly. *N Engl J Med*. 2000 abr. 20;342(16):1210-1. <https://doi.org/10.1056/NEJM200004203421611> ↑Ver
página 96
- [44] Kong X, Gong S, Su L, Howard N, Kong Y. Automatic detection of acromegaly from facial photographs using machine learning methods. *EBioMedicine*. 2018 en. 1;27:94-102. <https://doi.org/10.1016/>

[j.ebiom.2017.12.015](#)
página 96

↑Ver

[10.1177/1932296815576956](#)
↑Ver página 97

[45] Rollo ME, Aguiar EJ, Williams RL, Wynne K, Kriss M, Callister R, *et al.* Ehealth technologies to support nutrition and physical activity behaviors in diabetes self-management. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2016 nov. 4;9:381-90. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S95247> ↑Ver página 97

[46] Froisland DH, Arsand E. Integrating visual dietary documentation in mobile-phone-based self-management application for adolescents with type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2015 my.;9(3):541-8. <https://doi.org/>

[47] Osborn CY, van Ginkel JR, Rodbard D, Heyman M, Marrero DG, Huddleston B, *et al.* One drop | mobile: an evaluation of hemoglobin a1c improvement linked to app engagement. *JMIR Diabetes.* 2017 ag. 24;2(2):e21. <https://doi.org/10.2196/diabetes.8039> ↑Ver página 97

[48] Cafazzo JA, Casselman M, Hamming N, Katzman DK, Palmert MR. Design of an mHealth app for the self-management of adolescent type 1 diabetes: a pilot study. *J Med Internet Res.* 2012 my. 8;14(3):e70. <https://doi.org/10.2196/jmir.2058> ↑Ver página 98

Cómo citar:

Cure-Cure CA, Guzmán-Gómez GE. Inteligencia artificial: una nueva dimensión en Endocrinología. *Rev. Colomb. Endocrinol. Diabet. Metab.* 2021. 8(1): 87-104. <https://doi.org/10.53853/encr.8.1.702>



Consensos, recomendaciones, guías y perspectivas

Capítulo 6

Apps en Endocrinología: del universo a la individualidad

Karen Férez-Bonelo 

<https://orcid.org/0000-0003-1207-4245>

Profesora de posgrados de Medicina Interna y Endocrinología Universidad ICESI
Internista Endocrinóloga, Fundación Valle del Lili Coordinadora del comité de Diabetes
Miembro de número de Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo

Santiago Vallejo-González

<https://orcid.org/0000-0001-7207-5958>

Profesor de pregrado y posgrados Universidad Tecnológica de Pereira
Internista Endocrinólogo, Hospital Universitario San Jorge de Pereira y Clínica Comfamiliar
Miembro de número de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo

 **Autor de correspondencia:** Karen Férez-Bonelo, Carrera 98 # 18 – 49, Torre 7, Piso 5, Endocrinología.
Cali, Colombia. Correo electrónico: kaferiz@hotmail.com



**Asociación Colombiana
de Endocrinología,
Diabetes y Metabolismo**
Fundada en 1950

Apps en Endocrinología: del universo a la individualidad

K. Fériz-Bonelo  y S. Vallejo-González 

Resumen

Propósito. En este capítulo se exponen las diversas consideraciones para tener en cuenta alrededor de las aplicaciones en Endocrinología, se hace énfasis en sus ventajas y se alerta sobre el manejo adecuado que se debe hacer por parte de profesionales de la salud, pacientes y cuidadores.

Contenidos. La era actual se encuentra enmarcada por la presencia de la tecnología al servicio del hombre en sus diversas dimensiones. La salud, por supuesto, ha sido uno de los ámbitos de mayor uso y desarrollo de la misma. Inicialmente se empleaban herramientas tecnológicas por parte de los profesionales de la salud para efectuar diagnósticos y tratamientos, pero con el uso cada vez más universal del computador y de los dispositivos móviles, la presencia de la tecnología en salud se ha ampliado a la rutina de pacientes y cuidadores.

Conclusiones. Las aplicaciones basadas en la web o en los teléfonos inteligentes han llegado al área de la endocrinología y especialmente en diabetes, como ayudas importantes en procesos de monitoreo, guías de tratamiento y creación de comunidades. La explosión en el número y la variedad de estas aplicaciones constituye un mundo de oportunidades, pero también se convierte en un reto, en la medida en que se torna difícil seleccionar las mejores, especialmente por el vacío que existe alrededor de la validación y la certificación de estas por autoridades en salud.

Palabras clave: diabetes *mellitus*, Endocrinología, aplicaciones móviles, automonitoreo, teléfonos inteligentes, mhealth, ehealth, tecnología digital, experiencia de usuario.

Introducción

Para muchas personas en el mundo, los teléfonos móviles y las aplicaciones que se usan en ellos se han vuelto parte de la vida diaria.

En el caso puntual de Colombia, para enero del 2021, la población se estimaba en 51,07 millones de personas, las conexiones a celular correspondían a 60,83 millones (119 % de la población), se encontraron 34,73 millones de usuarios de internet (68 %) y 39 millones de usuarios de redes sociales (76,4 %). Para el uso del internet, se ha determinado que cerca

del 98 % de las personas lo usa a través del celular y se estima que el tiempo promedio invertido en internet es de 10 horas por día.

Con relación al uso de aplicaciones móviles, se encontró que el 32,2 % de las personas utilizan aplicaciones relacionadas con salud y ejercicio. Estos números van en aumento y es por ello que los médicos debemos conocer sobre el tema, pues independientemente de ser usuarios de aplicaciones en salud, encontraremos cada vez más pacientes que nos pregunten sobre las mismas.

La salud móvil (del inglés *mobile health* o *mHealth*) se define como computación móvil, sensores médicos y tecnologías de la comunicación que pueden promover el cuidado de las condiciones crónicas más allá del encuentro ambulatorio tradicional médico-paciente. Esto incluye aplicaciones que se ejecutan en teléfonos móviles, sensores que monitorizan signos vitales y actividades de salud, así como sistemas de computación basados en nubes de almacenamiento.

En el caso de aplicaciones en salud, las audiencias objetivo varían desde usuarios sanos que están interesados en aspectos generales de salud y hábitos saludables de vida, hasta pacientes que cursan con condiciones crónicas así como profesionales de la salud. Para los médicos existen herramientas de apoyo, generación de material imprimible para pacientes, calculadoras y guías de tratamiento.

Según estadísticas del 2014, existían cerca de 25 000 aplicaciones médicas en el sistema iOS y 16 000 en Android (estos números, por supuesto, tienen un crecimiento exponencial). Una fuente de consulta interesante sobre las aplicaciones médicas disponibles es la página web *iMedicalapps*, la cual es una publicación médica independiente en línea para pro-

fesionales médicos, pacientes y analistas interesados en la tecnología médica móvil y en aplicaciones del cuidado de la salud.

Las aplicaciones tienen el potencial de poner a usuarios, tanto pacientes como médicos, en contacto para permitir un manejo más fluido de las enfermedades, incluso permiten simplificar el reclutamiento para estudios científicos y proveer información valiosa que sería de difícil acceso por otras vías.

La FDA aprueba y supervisa las tecnologías de la salud digitales destinadas a tratar condiciones médicas o psicológicas crónicas, validadas clínicamente y utilizadas usualmente en línea, las cuales son conocidas como terapias digitales o *digitécnicas*; sin embargo, existen múltiples *apps* diseñadas por personal no idóneo y con poca experiencia en el manejo de ciertas patologías, lo cual constituye un reto en el momento de elegir qué usar.

Las aplicaciones cubren diversas especialidades médicas y la endocrinología no es la excepción. En esta, las aplicaciones más numerosas son aquellas que corresponden a temas relacionados con la homeostasis de la glucosa, por lo cual su uso y utilidad será discutido de manera particular.

Para las condiciones endocrinológicas diferentes a diabetes, la disponibilidad de aplicaciones móviles es menor.



Tipos de aplicaciones

Las aplicaciones en salud pueden dividirse en tres grandes categorías: las que hacen seguimiento de bienestar, aquellas usadas como dispositivos médicos (por ejemplo, las que titulan medicamentos) y las que descargan y usan datos de dispositivos médicos para diagnosticar, prevenir o tratar patologías.

-Aplicaciones para el tratamiento médico: son aplicaciones que poseen algoritmos que analizan información para sugerir conductas terapéuticas. Especial mención requieren en este apartado las aplicaciones que conectan a sensores de glucosa con dispositivos de infusión continua de insulina, constituyendo sistemas de asa cerrada para el manejo de la diabetes. Se utilizan ampliamente en una corriente de manejo que se conoce *DIY* (*do it yourself* o hazlo

tu mismo) y se apoyan en grandes comunidades creadas a través de redes sociales.

-Aplicaciones para seguimiento y reporte de información: estas son las aplicaciones más comunes en diabetes. Muchas permiten a los usuarios llevar un registro de glucometrías, dosis de insulina, alimentos, peso y actividad. Algunas permiten visualizar los registros glucométricos en diversas formas, incluyendo formatos numéricos, gráficos o a través de estadísticas. Algunas aplicaciones permiten también exportar los datos a archivos en PDF, CSV o compartirlos con su equipo de salud a través de correo electrónico o plataformas basadas en nubes.

Además de las glucometrías, algunas aplicaciones permiten llevar un registro de paraclínicos a lo largo del tiempo, tales como hemoglobina glicosilada, lí-

pidos, entre otros. La mayoría de las aplicaciones requieren introducir los datos de forma manual, pero algunas lo hacen de manera automática mediante el enlace de glucómetros o de sistemas de monitoreo de glucosa con dichas aplicaciones móviles. Infortunadamente, no es frecuente que estas aplicaciones se enlacen directamente con los registros de historia clínica.

-Aplicaciones para educación y entrenamiento: algunas enseñan sobre el conteo de carbohidratos mediante gráficos y juegos, para ayudar en el proceso de aprendizaje.

En diabetes, cada vez se dispone de más aplicaciones que sugieren dosificaciones de insulina: el usuario introduce la glucemia objetivo, el factor de corrección, la relación insulina:carbohidratos, la glucometría y los carbohidratos a ingerir antes de una comida y la *app* proveerá la sugerencia de la dosis de insulina a utilizar. Algunas de estas aplicaciones incluso sugieren ajustes antes de la actividad física o la ingesta de licor. Finalmente, existen también aplicaciones que entrenan a los usuarios en el uso de otros medicamentos (por ejemplo, glucagón) o en el uso de dispositivos de monitorización (por ejemplo, el glucómetro Freestyle Libre con sistema de monitorización *flash*).

-Bases de datos con referencias de alimentos: varias aplicaciones son lis-

tados de alimentos para el conteo de carbohidratos y otras proveen recetas para poblaciones especiales como los diabéticos. Algunas aplicaciones incluso combinan esta información con herramientas de conteo de carbohidratos y datos de seguimiento.

-Foros sociales/blogs: son aplicaciones que se relacionan con redes sociales, foros sociales o *blogs* que buscan conectar pacientes con una condición determinada para compartir información y experiencias.

-Aplicaciones dirigidas a los médicos: aunque la mayoría de las aplicaciones son para pacientes, un pequeño porcentaje se centra en los proveedores de servicios de salud para brindar información médica. Algunas de las apps corresponden a revistas científicas para el acceso a sus publicaciones y otras son de asociaciones científicas para obtener las guías de práctica clínica.

-Aplicaciones de Endocrinología: corresponden a un número mucho menor que aquellas diseñadas alrededor de la diabetes. La naturaleza general de estas incluye: referencia médica en el campo de la endocrinología, acceso a revistas de endocrinología, predictores de talla final, herramientas de seguimiento de administración de medicamentos y aplicaciones de fertilidad. En comparación con las aplicaciones diseñadas para diabetes que se centran en el paciente, las de Endo-

crinología están mayormente destinadas al uso de médicos.

-Aplicaciones sobre ejercicio: cada vez se cuenta con más aplicaciones que estimulan a las personas a llevar estilos de vida saludables y el seguimiento del ejercicio es una práctica popular.

Algunas de las aplicaciones requieren que el paciente porte algún tipo de sensor que se enlaza con el teléfono móvil para transmitir los datos y otras usan el acelerómetro del celular para seguir la actividad y el ritmo de trote, la caminata, entre otros.

“La gamificación” que se define como una estrategia que emplea técnicas de juego para resolver problemas del mundo real, representa un componente motivacional para estimular a los usuarios a hacer más ejercicio. Algunas aplicaciones incluso tienen incentivos como bonos de descuento cuando las personas se ejercitan. Finalmente, hay aplicaciones que hacen que el ejercicio sea social a

través del apoyo o la competencia entre amigos, enlazando redes sociales como Facebook y Twitter.

Las principales limitantes en el uso de aplicaciones de endocrinología y de salud en general son la falta de estudios que demuestren su validez clínica y la falta de regulación de la mayoría de *apps* disponibles (principalmente de aquellas usadas para diabetes), ambos requisitos fundamentales para que los profesionales de la salud puedan recomendarlas.

Dentro de los estudios que se han publicado, se ha identificado que en general tienen pobre calidad, en este sentido hay que tener en cuenta que las *apps* están expuestas a constantes actualizaciones, haciendo corta su vida útil, lo cual limita la realización de estudios clínicos aleatorizados y controlados; además, los estudios que las evalúan no pueden ser ciegos, lo que no permite descartar el efecto placebo en los desenlaces medidos y, finalmente, el bajo costo o la



gratuidad de las *apps* no justifica el gran esfuerzo en tiempo y recursos requerido para realizar un ensayo de buena calidad.

En salud se ha demostrado la eficacia en aplicaciones que envían mensajes de texto para recordar la toma de medicamentos (antirretrovirales, por ejemplo) y cese del hábito tabáquico.

Existen también preocupaciones sobre la seguridad del uso de aplicaciones y, en este sentido, es importante aclarar que no todos los países cuentan con normas adecuadamente establecidas para la regulación de las aplicaciones móviles en salud. Otra limitante es la falta de “educación” tecnológica y de habilidades numéricas en una cantidad importante de los pacientes, aun en los países desarrollados, lo cual dificulta el acceso a las mismas.

Una dificultad adicional que se tiene con el uso de aplicaciones, tanto para pacientes como para médicos, es que rara vez comunican cuáles son las fuentes de la información que utilizan.

También, suele ser difícil encontrar aplicaciones específicas, pues no hay un consenso para su organización en las tiendas virtuales donde se descargan. Por ejemplo, existen aplicaciones relacionadas con temas de endocrinología que aparecen con categorías diversas como “referencia”, “salud y entrenamiento”,

“educación” o “libros”. Con esto no siempre resulta sencillo encontrar las mejores aplicaciones para resolver la necesidad del profesional de la salud o del paciente.

Un elemento importante adicional a tener en cuenta es que no siempre se conoce el proceso a través del cual una aplicación logra ser admitida a una tienda de aplicaciones y esto hace que se puedan tener dificultades para categorizarla, pero también surgen interrogantes sobre la calidad de la misma.

Muchas aplicaciones, sobre todo aquellas que efectúan algún tipo de cálculo para diagnóstico o tratamiento podrían percibirse como productos médicos y, por lo tanto, deberían someterse a procesos regulatorios si sus creadores le han asignado la categoría de propósito médico. Esa designación, sin embargo, se encuentra muy poco en el mundo de las aplicaciones de salud y esto requeriría, al menos, de una evaluación básica de conformidad antes de poner esas aplicaciones en el mercado.

La interoperabilidad entre sistemas Apple iOS y Android, las actualizaciones frecuentes (que hacen necesarias la educación y el reentrenamiento continuo en su uso y que limitan también la realización de ensayos clínicos) y la falta de estandarización de la información son retos tecnológicos adicionales.

Una limitación importante que se tiene en los países donde la lengua oficial no



es el inglés, es que la mayoría de estudios que se han efectuado con aplicaciones médicas son en inglés y, por ende, el vacío de información en aplicaciones construidas en otros idiomas es muy grande.

¿Qué debería tener en cuenta un usuario al elegir una aplicación en salud?

Es deseable, antes de descargar una aplicación, efectuar una lista de chequeo que incluya las siguientes preguntas:

1. ¿Cuál es el propósito de la aplicación?, ¿cuál es su audiencia objetivo?, ¿el propósito de la aplicación responde a las necesidades del usuario?
2. ¿Existe una descripción concienzuda y amplia sobre las funcionalidades de la aplicación?
3. ¿Existen limitaciones, riesgos potenciales y preocupaciones resueltas por el fabricante? Esto puede incluir aspectos médicos como poner en riesgo la salud del usuario o de otras personas o el manejo que se le dé a los datos sensibles.
4. ¿Existe información sobre las fuentes utilizadas para construir la aplicación, sobre los autores responsables del contenido, sobre los desarrolladores o su cualificación?, ¿qué medidas se han tomado para la protección de datos y la privacidad? Si la aplicación recoge datos, ¿los usuarios mantienen el control de estos?, ¿se pide permiso antes de transmitir cualquier información?, ¿han informado sobre los derechos con relación a sus datos personales?
5. ¿Existen medidas apropiadas para asegurar el adecuado almacenamiento de los datos y la encriptación?
6. Si surgen dudas, ¿existe la posibilidad de contactar fácilmente a los fabricantes/desarrolladores?

Aplicaciones en diabetes

La diabetes constituye un problema de salud pública a nivel mundial, a hoy existen en el mundo mas de 400 millones de personas con diabetes, lo cual constituye un gran potencial para el desarrollo de tecnología en salud y explica a su vez por qué un gran número de las aplicaciones existentes están enfocadas en esta enfermedad.

Posiblemente, el número más grande de estas se relaciona con herramientas de autocuidado, modificación del estilo de vida (patrones saludables de alimentación y recetas, técnicas de conteo de carbohidratos, recomendaciones sobre actividad física) y motivación para una mejor adherencia al tratamiento farmacológico. En un menor número, existen apps destinadas a dar apoyo en el tratamiento farmacológico de la patología,

ofreciendo calculadoras de bolos de insulina, recordatorios de administración de medicamentos y diferentes alertas, entre otras características.

El menor porcentaje de aplicaciones en diabetes, que tiene por objetivo a los profesionales de salud, son casi todas las de tipo educativo y la mayoría de estas son producidas por asociaciones científicas. La American Association of Diabetes Educators ofrece una librería de apps (DANAapps.org) donde se revisan, de manera independiente, características de las diferentes apps disponibles para que la elección de la misma sea la mejor (políticas de seguridad y privacidad, operabilidad, funcionalidad, rendimiento, manejo de datos y calidad de la evidencia detrás de cada app). La figura 1 resume los principales componentes y características de salud móvil en diabetes.

Tabla 1. Resumen de aplicaciones en diabetes

Resumen de aplicaciones en diabetes			Beneficios para pacientes (resumen)	Beneficios para profesionales de la salud
Apps	Plataforma	Tipo		
ADA SOC	Apple/Android	Recomendaciones de salud	—	<ul style="list-style-type: none"> ● Acceso a estándares de cuidado ADA. ● Aplicación web en línea disponible. ● Herramientas interactivas para decisiones basadas en evidencia. ● Acceso rápido a resumen de nuevas recomendaciones. ● Clasificaciones de diabetes y poblaciones especiales.

Tabla I. Resumen de aplicaciones en diabetes

Resumen de aplicaciones en diabetes			Beneficios para pacientes (resumen)	Beneficios para profesionales de la salud
Apps	Plataforma	Tipo		
One Touch Reveal My Sugr iHealth Glucosmart One Drop Helalth2Sync BeatO Smart BeatO Curv Dario Health Diabetes Management	Apple/Android	Seguimiento de glucosa	<ul style="list-style-type: none"> • Emparejamiento inalámbrico de datos. • Alertas de glucosa. • Seguimiento de alimentos, medicamentos y ejercicio. • Apoyo para decisiones en tiempo real por un <i>coach</i>. • Seguimiento manual de la glucosa. • Descargas con cables inteligentes. • Seguimiento biométrico. • Conexión de glucómetros. • Opciones de conectar con especialistas en diabetes. • Enlace con alimentos y productos para diabéticos. • Seguimiento de insulina, CHOs, y actividad. • Base de datos de alimentos. • Servicio de localización de emergencia por GPS. 	<ul style="list-style-type: none"> • Intercambio de datos. • Registro para profesionales de la salud. • Predicción A1c. • Almacenamiento de datos seguro en la nube. • Análisis de tendencias de la glucosa.
Glooko	Apple/Android	Manejo de datos y monitoreo	<ul style="list-style-type: none"> • Compatibilidad con múltiples dispositivos. • Base de datos de 500.000 alimentos. • Registro de dieta y ejercicio. 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoreo remoto de pacientes. • Reportes para profesionales de la salud. • Bombas de insulina, lapiceros, MCG, glucómetros e integración de <i>smart apps</i>.
Dexcom G5/G6 MCG Dexcom Follow Dexcom Clarity	Apple/Android	Monitoreo continuo de glucosa	<ul style="list-style-type: none"> • Alertas en tiempo real de altas, bajas y bajas urgentes. • Alertas de predicción de hipoglucemia. • Alertas de tasa de cambio. • Intercambio de datos. • Datos de tiempo en rango. • Reportes retrospectivos y tendencias. • Intercambio de datos con clínica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoreo remoto de pacientes. • Reportes para profesionales de la salud.

Tabla I. Resumen de aplicaciones en diabetes

Resumen de aplicaciones en diabetes			Beneficios para pacientes (resumen)	Beneficios para profesionales de la salud
Apps	Plataforma	Tipo		
FreeStyle LibreLink	Apple/Android	MCG	<ul style="list-style-type: none"> • Valores en tiempo real de glucosa cargados cada minuto. • Escaneo indoloro. • Tendencias y patrones. • Conexión con profesionales de la salud y cuidadores. • Información compartida con seguidores. • Notificaciones. • <i>Logbooks</i>. Valores en tiempo real. <ul style="list-style-type: none"> • Alertas predictivas. • Mensajes de texto de alerta. • Sitio web, relojes inteligentes, <i>apps</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoreo remoto de pacientes. • AGP estandarizado.
LibreLink UP				
Medtronic Guardian Conect				
Sugar IQ				
Eversense				
CGM in the cloud/nightscout				
Livongo	Apple/Android	Soporte en estilos de vida	<ul style="list-style-type: none"> • Soporte en tiempo real por especialistas en diabetes. • Recetas, tipos y artículos. • Orden de tiras reactivas y lancetas en línea. • Monitoreo de glucosa, insulina y medicamentos. • Almacenamiento de datos en salud. • Bases de datos de alimentos. • Escaneo de códigos de barras de alimentos. • Personaliza metas de peso y ejercicio. • Grupos de apoyo. • Bases de datos de restaurantes y cadenas de comidas. • Herramientas para ajustes de porciones. • Monitoreo de glucosa y A1c. • Monitoreo de TA, medicamentos y peso. • Planeadores de dietas. • Sincronización con glucómetros. • Soporte a pacientes con diagnóstico reciente. • Información sobre complicaciones y tratamiento. • Prácticas modernas y ayurvédicas. • Guías de alimentación saludable. • Lecciones en audio. • Contadores de pasos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Reportes para profesionales de la salud. • Enlace con médicos y asociaciones.
Apple Health				
My Fitness Pal				
Calorie King				
Figwee				
Glucose Buddy				
Meal IQ				
Diabetes Connect				
Beat Diabetes				
Diabetic Diet				
Sugar Sense				

Tabla I. Resumen de aplicaciones en diabetes

Resumen de aplicaciones en diabetes			Beneficios para pacientes (resumen)	Beneficios para profesionales de la salud
Apps	Plataforma	Tipo		
Blue Sense	Apple/Android	Datos de glucosa y soporte en estilos de vida	<ul style="list-style-type: none"> • Retroalimentación con inteligencia artificial. • Personaliza reportes y es educativo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Reportes para profesionales de la salud. • Enlace con educadores.
Blue Sense	Apple/Android	Manejo de medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> • Simulación de uso. • Instrucciones auditivas y visuales. • Monitorizador de kit de glucagón. • Notificación de recordatorios. 	
Good RX RX Saver	Apple/Android	Ahorros en prescripciones	<ul style="list-style-type: none"> • Comparación de precios. • Cupones de descuento. • Seguimiento de precios y alertas. 	

Fuente: adaptación de Doyle-Delgado y Chamberlain (8).

La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE), en su guía de “uso de tecnología en el manejo de personas con diabetes *mellitus*”, sugiere que las aplicaciones clínicamente validadas pueden ser recomendadas a pacientes con diabetes *mellitus* (DM) para enseñar o reforzar herramientas de autocuidado, optimizar su compromiso con el mismo y estimular hábitos saludables (*apps* de bajo riesgo); de igual manera, advierte que el uso de calculadoras de dosis de insulina que no tienen aprobación de la FDA debe hacerse con precaución ante la falta de datos que demuestren su seguridad y eficacia.

Aquellas *apps* cuyo uso se hace en combinación con dispositivos como bombas de infusión de insulina o *smart pens*, o dirigidas al cálculo de dosis

de insulina (*apps* de alto riesgo) son sometidas a una mayor exigencia por parte de los entes reguladores. La tabla I resume las *apps* más comunes en diabetes

Existen pocos ensayos clínicos, estudios de cohortes o de casos y controles que evalúen el impacto de las *apps* usadas en DM con diferentes desenlaces. Al revisar los diferentes metaanálisis y las revisiones sistemáticas que existen evaluando su impacto, la evidencia es contradictoria, algunos demuestran que el uso de *apps* no tiene impacto en HbA1c, otros que ofrece reducciones de la HbA1c pero con un impacto clínico bajo (reducciones de HbA1c inferiores al 0,4 %) y otros que el descenso oscila entre 0,4 y 0,9 %.

Un punto a destacar en este sentido

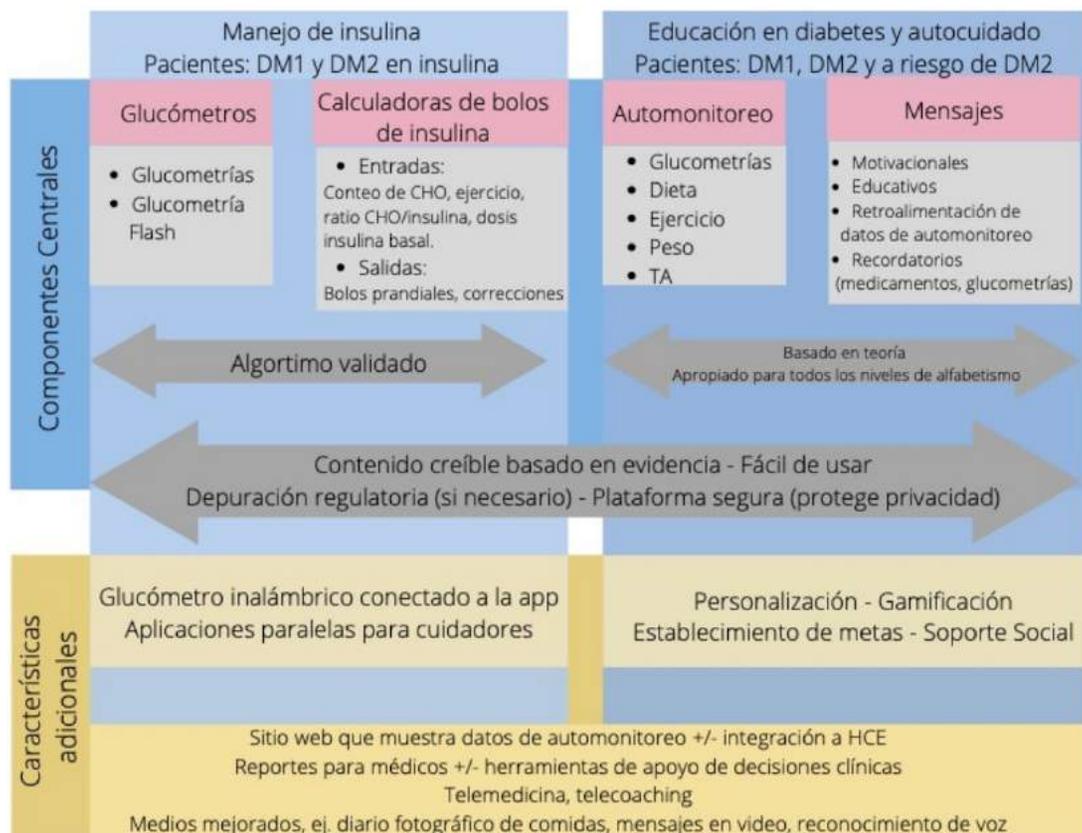


Figura 1. Componentes y características de salud móvil en diabetes.

Fuente: adaptado de Shan, Sarkar y Martin (10).

es que, usualmente, el paciente que usa una *app* tiene al mismo tiempo diferentes intervenciones para el manejo de la patología, así que evaluar el impacto individual de cada aplicación puede no resultar fácil, la mayoría apoya el concepto de que generan cambios relevantes en el estilo de vida y otros encuentran que su efecto sobre el control glucémico depende del uso adicional de técnicas de manejo interactivo (llamadas y mensajes de texto); de igual manera, el porcentaje de tiempo de uso de la tecnología y el

tipo de DM impactan en los desenlaces (siendo mayor el beneficio en los usuarios durante más del 80% del tiempo y con DM2, respectivamente en donde hay estudios que reportan una reducción de HbA1c entre el 0,15 y el 1,9%). En general, se acepta que el uso de *apps* puede tener un impacto clínico modesto en términos de control glucémico.

En los pacientes con DM (1 y 2), los usuarios de *apps* tienen una mayor tendencia al autocuidado, independientemente de la edad, el género y el nivel

educativo. Se adhieren significativamente más a la dieta, tienen mayores niveles de actividad física y realizan más glucometrías.

Existe entonces mucho camino por recorrer en el mundo de las *apps* aplicadas al cuidado de la salud, sin embargo, para casos individuales su uso puede constituir una opción atractiva y útil, siempre que esta sea elegida según las características de cada paciente y sea usada de manera regular y adecuada; asimismo, es fundamental que el paciente cuente con una red de apoyo de profesionales que lo orienten en la elección de la misma y le brinden educación, entrenamiento y apoyo continuo, para integrarla dentro de su régimen de tratamiento.

De manera adicional, debe tenerse en cuenta que el uso de la tecnología no elimina completamente la necesidad de autocuidado por parte del paciente, por lo cual las expectativas ante su uso deben ser ajustadas a la realidad.

Finalmente, se espera que el acceso de mayor número de pacientes a la tecnología les permita no solo el logro de metas de tratamiento, sino también mejorar la calidad de vida al reducir la carga de enfermedades crónicas y complejas como las que padecen.

Conclusiones

La tecnología hoy hace parte del cuidado de la salud como de la vida misma.

Existen aún grandes vacíos regulatorios por resolver en el campo de las aplicaciones en endocrinología.

Las aplicaciones móviles pueden ofrecer herramientas que ayudan a optimizar el control de diferentes patologías crónicas.

La adherencia es un punto fundamental para lograr beneficios con el uso de la tecnología.

Dentro de la endocrinología, las *apps* para pacientes con diabetes son las más comunes y las más estudiadas.

A pesar de que se requieren más estudios clínicos y de mayor calidad que evalúen eficacia y seguridad, existe evidencia limitada que demuestra efectividad modesta del uso de aplicaciones en diabetes para mejorar el control glucémico.

Referencias

- [1] We are social [Sitio virtual]. Inglaterra: We are Social; 2021. Disponible en: <https://wearesocial.com/digital-2021> ↑[Ver página](#)
- [2] Albrecht U, von Jan U. Medical apps in endocrine diseases - hide and seek. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2014;5(2):23-33. <https://doi.org/10.1177/2042018814539375> ↑[Ver página](#)
- [3] Eng D, Lee J. The promise and peril of mobile health applications for diabetes and endocrinology. *Pediatr*

- Diabetes. 2013;14:231-8. <https://doi.org/10.1111/pedi.12034>
↑Ver página
- [4] American Diabetes Association. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. Diabetes Care. 2021;44(supl. 1):S85-S99. <https://doi.org/10.2337/dc21-S007> ↑Ver página
- [5] Grunberger G, Sherr J, Allende M, Blevins T, Bode B, Handelsman Y, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: The Use of Advanced Technology in the Management of Persons With Diabetes Mellitus. Endocr Pract. 2021 jun;27(6):505-37. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.04.008> ↑Ver página
- [6] Veazie S, Winchell K, Gilbert J, Paynter R, Ivlev I, Eden K, et al. Mobile applications for self-management of diabetes. Maryland, Estados Unidos: Agency for Healthcare Research and Quality; 2018. ↑Ver página
- [7] Zhang L, He X, Shen Y, et al. Effectiveness of smartphone app-based interactive management on glycemic control in Chinese patients with poorly controlled diabetes: a randomized controlled trial. J Med Internet Res. 2019;21(12), e15401. <https://doi.org/10.2196/15401> ↑Ver página
- [8] Doyle-Delgado K, Chamberlain J. Use of diabetes-related applications and digital health tools by people with diabetes and their health care providers. Clin Diabetes. 2020 dic.;38(5):449-61. <https://doi.org/10.2337/cd20-0046> ↑Ver página 116
- [9] Fleming G, Petrie J, Bergenstal R, Holl R, Peters A, Heinemann L. Diabetes digital app technology: benefits, challenges, and recommendations. a consensus report by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the American Diabetes Association (ADA) Diabetes Technology Working Group. Diabetes Care. 2020 en.;43(1):250-60. <https://doi.org/10.2337/dci19-0062> ↑Ver página
- [10] Shan R, Sarkar S, Martin S. Digital health technology and mobile devices for the management of diabetes mellitus: state of the art. Diabetología. 62:877-87. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4864-7> ↑Ver página 117
- [11] Fu H, McMahon S, Gross C, Adam T, Wyman J. Usability and clinical efficacy of diabetes mobile applications for adults with type 2 diabetes: A systematic review. Diabetes Res Clin Pract. 2017 sept.;131:70-81. <https://doi.org/10.1016/>

[j.diabres.2017.06.016](#) ↑Ver página

[12] Kebede M, Pischke C. Popular Diabetes apps and the impact of diabetes app use on self-care

behaviour: a survey among the digital community of persons with diabetes on social media. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 mzo. 1;10:135. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00135> ↑Ver página

Cómo citar:

Fériz-Bonelo K, Vallejo-González S. Apps en Endocrinología: del universo a la individualidad. *Rev. Colomb. Endocrinol. Diabet. Metab.* 2021. 8(1):105-120. <https://doi.org/10.53853/encr.8.1.702>



Una publicación de:

**Asociación Colombiana
de Endocrinología,
Diabetes y Metabolismo**
Fundada en 1950



Recomendaciones elaboradas con el apoyo financiero de Abbott; estas reflejan las posiciones de los autores y no las de la compañía patrocinadora.