

Recomendaciones del uso de monitoreo continuo y evaluación de la variabilidad glucémica en diabetes

Recommendations of the use of continuous monitoring and assessment of glycemic variability in diabetes.

Fernando J Lavalle-González,¹ Carlos Antillón-Ferreira,² Oscar Flores-Caloca,³ Eduardo Márquez-Rodríguez,⁴ Alicia Esmeralda Yépez-Rodríguez,⁵ Natalia De la Garza-Hernández,⁶ Angélica Martínez Ramos-Méndez,⁷ Raquel Noemí Faradji-Hazán,⁸ Paloma Almeda-Valdés,⁹ Aurora Mejía-Benítez¹⁰

Resumen

En la última década ha habido importantes avances en el desarrollo de nuevas tecnologías para el ajuste de terapia en pacientes que viven con diabetes, con el fin de evitar o reducir el riesgo de complicaciones agudas y crónicas. Entre las recientes aportaciones está el monitoreo continuo de la glucosa que permite detectar sus variaciones durante las 24 horas del día, así como episodios de hiperglucemia e hipoglucemia, colocándolo como una herramienta novedosa y flexible que aporta información valiosa para alcanzar y mantener el control glucémico en estos pacientes. El automonitoreo capilar muestra información puntual del momento en el que la glucosa se mide; sin embargo, existen variaciones durante el día y la noche (variabilidad glucémica) que pasan inadvertidas por el paciente. Este comportamiento de la glucosa en los pacientes que viven con diabetes es complejo y multifactorial, por lo que es fundamental la estrecha vigilancia de factores como la alimentación, el ejercicio y comorbilidades asociadas. Los sistemas de monitoreo continuo de la glucosa son de gran utilidad para conocer el comportamiento de la glucosa durante las 24 horas y poder transmitir a los pacientes el conocimiento para la interpretación y toma de decisiones basadas en las necesidades individuales. Este artículo presenta recomendaciones de expertos para el uso del monitoreo continuo de la glucosa, la interpretación de los datos y la toma de decisiones.

PALABRAS CLAVE: Monitoreo continuo de glucosa; monitoreo ambulatorio de glucosa; HbA1c.

Abstract

In the last decade there have been important advances in the development of new technologies for the adjustment of therapy in patients with diabetes in order to avoid or reduce the risk of acute and chronic complications. Nowadays we can use the continuous glucose monitoring (CGM) that allows the detection of its variation during 24 hours a day, as well as episodes of hyperglycemia and hypoglycemia placing it as a novel and flexible option to reach and maintain glycemic control in these patients. The capillary self-monitoring shows specific information of the moment in which the glucose is measured; however, there are variations during the day and night (glycemic variability) that normally pass unnoticed. The behavior of glucose in patients with diabetes is complex and multifactorial; there are variables such as diet, exercise and associated comorbidities that must be carefully monitored. Therefore, CGM systems are useful to know the behavior of glucose during 24 hours and consequently, the physician can transmit to their patients the knowledge for interpretation and decisions based on the individualized needs of each patient. This paper presents recommendations of experts on the use of CGM, interpretation of data and their translation in therapeutic decisions.

KEYWORDS: Continuous glucose monitoring; Ambulatory glucose monitoring; HbA1c.

¹ Profesor titular de la especialidad de Endocrinología, Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Dr. José E. González, UANL, Monterrey, Nuevo León, México.

² Endocrinólogo pediatra, Centro Médico Santa Fe-Hospital Español, Ciudad de México.

³ Endocrinólogo pediatra, Hospital Zambrano Hellion TEC de Monterrey-ISSSTE, León, Guanajuato, México.

⁴ Director del Instituto Jalisciense de Metabolismo, Guadalajara, Jalisco.

⁵ Consultora endocrinóloga, Corporativo Hospital Satélite (CHS), Estado de México.

⁶ Práctica privada CEMEDIN, San Pedro Garza García, Nuevo León, México.

⁷ Endocrinóloga pediatra, Hospital Español, Ciudad de México.

⁸ Directora Médica, Clínica EnDI, Ciudad de México.

⁹ Médico adscrito, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), Ciudad de México.

¹⁰ Médico, PhD en Genética Humana, Universidad McMaster, Canadá.

Recibido: 27 de marzo 2019

Aceptado: 11 de diciembre 2019

Correspondencia

Fernando J Lavalle González
drfernandolavalle@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Lavalle-González FJ, Antillón-Ferreira C, Flores-Caloca O, Márquez-Rodríguez E y col. Recomendaciones del uso de monitoreo continuo y evaluación de la variabilidad glucémica en diabetes. Med Int Méx. 2020 marzo-abril;36(2):185-198. <https://doi.org/10.24245/mim.v36i2.3055>

ANTECEDENTES

La diabetes es el prototipo de las enfermedades complejas, en la que influyen factores genéticos y ambientales. Se distingue por la elevación crónica y anormal de la glucosa en sangre (hiperglucemia).¹

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que 422 millones de personas en todo el mundo padecen diabetes y su prevalencia continúa en aumento. México no es la excepción, alrededor de 13 millones de personas mayores de 20 años viven con diabetes y es una de las primeras causas de mortalidad en nuestro país.²

La clasificación actual comprende la diabetes mellitus tipo 1, que afecta sobre todo a niños y adolescentes, en los que existe la destrucción (principalmente de origen inmunológico) de las células beta pancreáticas. La diabetes tipo 2, que habitualmente se manifiesta en la edad adulta, tiene como principal elemento fisiopatológico el daño de la célula beta y la resistencia a la insulina. Otros tipos son la diabetes gestacional, síndromes monogénicos y diabetes autoinmunitaria latente en adultos.¹

Hace poco se desarrollaron más opciones terapéuticas que permiten individualizar el tratamiento médico acorde con el tipo de diabetes y las necesidades particulares de cada paciente.

El monitoreo de glucosa capilar es un pilar fundamental del manejo de la diabetes, es necesario para ajustar el tratamiento y evitar o reducir el riesgo de complicaciones agudas y crónicas. El automonitoreo capilar muestra información puntual del momento en el que la glucosa se mide; sin embargo, existen variaciones durante el día y la noche, en relación con la ingesta de alimentos y bebidas, ayunos prolongados, desvelos, cambios de horario laboral, periodos de estrés y días de enfermedad. Estas fluctuaciones (varia-

bilidad) pueden ser particularmente importantes durante ciertas etapas de la vida (crecimiento, adolescencia, embarazo).³

El monitoreo continuo de la glucosa aporta información que permite observar el comportamiento continuo de la glucosa en cada paciente y tomar medidas terapéuticas para alcanzar y mantener el control glucémico de una forma más adecuada en las personas que viven con diabetes. En este trabajo se analizan aspectos importantes y beneficios del monitoreo continuo de la glucosa, como conocer el tiempo en rango, observar tendencias en los cambios de la glucosa, anticipar o detectar hipoglucemia e hiperglucemia, variabilidad glucémica y hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) estimada.

MÉTODO

Estudio en el que se convocó a un grupo de endocrinólogos con experiencia clínica en diabetes y manejo de control glucémico. Posteriormente se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática, con parámetros y descriptores (en inglés y en español). Con base en los resultados de la búsqueda bibliográfica y en preguntas clínicas relevantes, se diseñó un cuestionario Delphi que fue alojado en una plataforma de internet para ser compartido con médicos endocrinólogos. El sondeo Delphi fue respondido por 98 especialistas.

Los resultados se presentaron al grupo de expertos en una reunión presencial para obtener un preconsenso acerca de los aspectos básicos del documento y para detectar temas de controversia.

Los principales hallazgos del sondeo Delphi fueron:

- En general, los médicos reconocen la importancia del uso del monitoreo continuo de la glucosa y sus beneficios:

- Ajustar el tratamiento
 - Detectar la variabilidad glucémica
 - Identificar hipoglucemias
- Para los médicos encuestados los pacientes con diabetes mellitus 2 son los más beneficiados de usar monitoreo continuo de la glucosa, así como los pacientes descontrolados.
 - La mayoría coincide en que la HbA1c no es suficiente para evaluar el control de la glucosa.
 - Uno de los mayores beneficios al usar monitoreo continuo de la glucosa es detectar hipoglucemias inadvertidas, así como las nocturnas, además de hiperglucemias posprandiales.

Durante la reunión presencial se asignó un tiempo para trabajo en equipos con el objetivo de obtener recomendaciones de cada subtema. Cada equipo revisó todos los temas incluidos en la publicación. Los equipos presentaron al pleno el resultado del trabajo para tener la retroalimentación. Posterior a la reunión, el editor encargado reunió los textos de cada equipo para conformar el texto de una primera versión del artículo que fue discutido en pleno en una segunda reunión para obtener la versión final. Las recomendaciones del grupo de expertos se encuentran anotadas con una **R** mayúscula.

Generalidades del monitoreo continuo de glucosa

El monitoreo continuo de la glucosa es un sistema novedoso y flexible para el control glucémico de la persona que vive con diabetes, que permite detectar variaciones en las concentraciones de glucosa durante las 24 horas del día, así como episodios de hiperglucemia e hipoglucemia.

El monitoreo realizado por el propio paciente sirve para conocer en tiempo real los valores de glucosa con flechas de tendencia (que permiten anticipar el comportamiento de la glucosa en los siguientes minutos y tomar precauciones), así como para analizar el tiempo en rango y variabilidad y así evaluar la eficacia del tratamiento. Si bien la mayoría de los médicos se basan en las concentraciones de la HbA1c para conocer el control metabólico en los últimos dos a tres meses, este método no es útil para detectar variaciones abruptas, hipoglucemia o hiperglucemia (variabilidad glucémica). Además, debemos considerar las limitaciones de la HbA1c en ciertos escenarios clínicos, como la ferropenia, algunas anemias, hemoglobinopatías, uremia, embarazo, entre otros.¹

Los sistemas de monitoreo continuo de la glucosa en tiempo real comprenden dispositivos mínimamente invasivos para medir las concentraciones de glucosa en el líquido intersticial del tejido subcutáneo, obteniendo valores continuos de sus fluctuaciones. Estos valores se correlacionan directamente con las concentraciones plasmáticas de glucosa.⁴

Un sistema de monitoreo continuo de la glucosa consiste habitualmente en: 1) dispositivo que lee y muestra los valores en tiempo real; 2) un implante con un sensor de glucosa (enzima de glucosa-oxidasa más un electrodo) y 3) un transmisor para enviar la información del sensor al monitor.⁴ Los sensores del dispositivo proporcionan una lectura de glucosa en líquido intersticial cada 1-5 minutos, de ahí su nombre tiempo real.⁵

Existen parámetros para conocer la precisión de dichos sistemas, entre ellos está el valor de la diferencia absoluta relativa (*mean absolute relative difference* [MARD%]) o la discrepancia promedio entre la medición de glucosa del sensor con la glucosa capilar o venosa al mismo

tiempo, expresado como un porcentaje que corresponde a la precisión numérica, que debe ser menor de 15%. De hecho, los sensores de nueva generación deben tener un MARD% < 10%. A pesar de la tecnología, existe un ligero retraso respecto a la glucosa capilar, venosa o ambas. Por lo anterior, si hay duda o discrepancia en las cifras del sensor (en especial si hay que tomar una decisión respecto a las dosis de insulina) se recomienda confirmar la cifra con glucosa capilar.³

Una de las características novedosas de algunos dispositivos es la precalibración de fábrica; permite mayor flexibilidad al paciente en su vida diaria, la mayor parte de los sistemas de monitoreo continuo de la glucosa requieren dos o tres calibraciones diarias con medición de glucemia capilar, como se muestra en el **Cuadro 1**.⁵

El monitoreo continuo de la glucosa es una herramienta importante para el control glucémico, porque permite una interpretación más precisa y personalizada, por ende, un tratamiento con mayor argumentación. La detección de hipoglucemia, el manejo temprano y la prevención de la misma juegan un papel fundamental en

la persona que vive con diabetes; el monitoreo continuo de la glucosa se ha consolidado como un método sólido para estos fines.³

Los siguientes conceptos son indispensables para comprender los beneficios de utilizar un sistema de monitoreo continuo de glucosa:^{6,7}

- *Variabilidad glucémica*: se refiere a las fluctuaciones agudas de la glucosa, su estimación ha sido tema de amplio debate; sin embargo, la postura mayoritaria es tomar al coeficiente de variación como estándar de medición (desviación estándar/promedio de glucosa x 100) y se estima como valor meta < 36%.
- *Tiempo en rango*: espacio temporal que se encuentra dentro de los límites de 70-180 mg/dL (de acuerdo con la *American Diabetes Association* [ADA]), se estima como objetivo al menos 70% en esa franja.
- *Episodio individual*: de hiperglucemia (> 180 mg/dL; > 250 mg/dL) o hipoglucemia (< 70 mg/dL; < 54 mg/dL): se denomina a los eventos que rebasen 20

Cuadro 1. Sistemas de monitoreo continuo de glucosa

Sistemas de monitoreo continuo de glucosa	Precisión MARD%	Vida útil del sensor	Calibraciones	Disponible en México
Medtronic iPro 2	11	6	2 al día mínimo	Sí
Medtronic Paradigm Veo	13.6	6	2-4 al día	Sí
Medtronic MiniMed 640G	14.2	6	2-4 al día	Sí
Medtronic MiniMed 670G	9.64	7	2-4 al día	No
Dexcom G4 Platinum	9	7	2 al día	No
Dexcom G5	9	7	2 al día	No
Dexcom G6	9	10	Ninguna	No
FreeStyle Libre	9.4	14	Ninguna	Sí
FreeStyle Libre Pro	12.3	14	Ninguna	No
Senseonics Eversense	8.5	90	2 al día	No

Adaptado de la referencia 5.

minutos por duración (de acuerdo con ADA 2018).

- *Suficiencia de datos*: para asumir que una evaluación es completa deben completarse al menos 70% de las mediciones.
- *Promedio*: estima el concentrado de la media aritmética del periodo de monitoreo.
- *HbA1c estimada*: se obtiene a través del acumulado de glucemias y su promedio. Habrá que considerar que los cálculos basados en temporalidades cortas carecen de sensibilidad.

Los primeros estudios de estos sistemas en pacientes adultos con diabetes mellitus 1 mostraron una buena tolerancia. Motivo por el que, actualmente, los sistemas de monitoreo continuo de la glucosa se utilizan para el manejo del control glucémico o, bien, para conocer la eficacia del tratamiento en pacientes con diabetes mellitus 1 y en algunos pacientes con diabetes mellitus 2. Se ha demostrado que este seguimiento continuo proporciona un perfil exhaustivo de las fluctuaciones durante las 24 horas del día, dando información de las tendencias, tiempo en rango, variabilidad, hipoglucemia e hiperglucemia en el paciente.⁶

Entre los estudios clínicos realizados para conocer la ventaja de estos dispositivos encontramos población adulta y pediátrica. Kaufman y su grupo mostraron que los pacientes con cinco semanas de uso del sistema de monitoreo continuo de glucosa lograron disminuir la HbA1c de 9.9 a 8.8% gracias a la información obtenida y, por ende, al ajuste de la dosis de insulina.⁴ En pacientes pediátricos también se han usado con éxito para determinar los eventos de hipoglucemia nocturna y para disminuir las cifras de HbA1c (7.8% en casos vs 8.6% en grupo control al término del estudio).⁸

Por último, un metanálisis realizado en 2012 muestra que el uso de los sistemas de monitoreo continuo de glucosa se asocia con disminución de 0.26% de HbA1c en pacientes tratados con insulina.¹ Si bien la mayoría de los estudios se han enfocado a pacientes con diabetes mellitus 1, este sistema se ha utilizado recientemente en pacientes con diabetes mellitus 2 con resultados prometedores, entre ellos, la disminución de, incluso, 0.70% de HbA1c.⁹

A pesar de ello, es poco probable que se generalice su uso en los pacientes con diabetes mellitus 2 porque la mayoría de ellos están tratados con agentes orales, lo que dificulta hacer ajustes rápidos en su manejo. En los pacientes con diabetes mellitus 2 que usan insulina estos sistemas de monitoreo continuo de glucosa podrían aportar beneficios para su control.

La guía de la *American Diabetes Association* (ADA) indica que personas con tratamiento intensivo de insulina (dosis múltiples o bomba de infusión), elevaciones inexplicables de la HbA1c, hipoglucemias o hiperglucemias, pueden beneficiarse del uso de los sistemas de monitoreo continuo de glucosa, con especial insistencia en la importancia de la educación por parte del médico para el uso de estos sistemas y la interpretación de resultados.¹

Las indicaciones para el uso de monitoreo continuo de la glucosa en usuarios de insulina son:¹⁰

- Automonitoreo capilar frecuente en terapia intensiva de diabetes.
- Hipoglucemia inadvertida, frecuente o grave.
- Alta variabilidad glucémica.
- Los que requieren reducción en HbA1c, sin aumento de hipoglucemia.
- Cambio importante en la terapia.

- Deportistas de alto rendimiento.
- Profesiones de alto riesgo que requieren evitar hipoglucemia.
- Embarazo.

Si bien los sistemas de monitoreo continuo de glucosa son una excelente alternativa al sistema convencional, porque permiten al paciente entender las interacciones entre su padecimiento, el ajuste de insulina y su estilo diario de vida, tienen ciertas limitaciones, como: el requerimiento de glucometrías capilares para calibración utilizado por algunos dispositivos, la vida relativamente corta del sensor que es máximo de 14 días, el personal capacitado en la interpretación y uso de los resultados, y por último, el costo elevado para la mayoría de los pacientes.⁵

De tal manera que es importante hacer notar que los sistemas de monitoreo continuo de glucosa no sustituyen las glucometrías capilares ni reduce los costos ni inconvenientes de éstas.

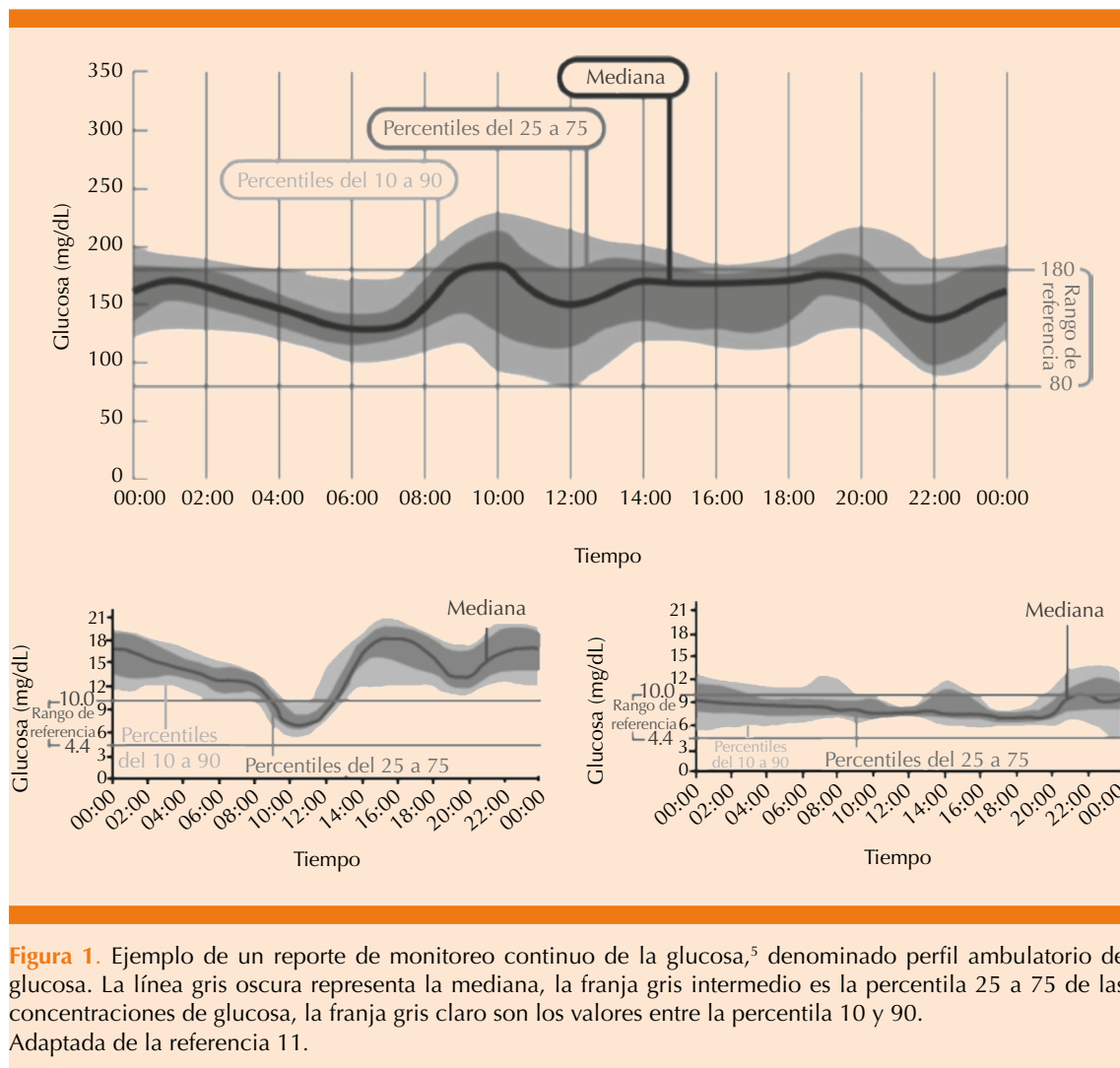
R. Los siguientes puntos deben considerarse al momento de realizar una revisión e interpretación de datos de un sistema de monitoreo continuo de glucosa:⁵

- Contar con datos recabados de por lo menos 7 a 14 días.
- Tiempo de uso del sistema de monitoreo continuo de la glucosa > 70%; idealmente 100%.
- Se requiere obtener los valores promedio de la glucosa durante las dos semanas previas.
- Variabilidad glucémica, determinada por el coeficiente variación (idealmente < 36%) y la desviación estándar (idealmente < 33%) del valor promedio del sensor.
- Porcentaje del tiempo dentro del rango objetivo (70-180 mg/dL) [idealmente > 70%].
- Porcentaje del tiempo en hipoglucemia (idealmente < 3%).
- De ser posible, es importante comparar los datos de periodos anteriores para evaluar los cambios

Los sistemas de monitoreo continuo de glucosa cuentan con gráficos denominados perfil ambulatorio de glucosa (**Figura 1**) que ayudan a identificar patrones de hipoglucemia, hiperglucemia, áreas de mayor variabilidad glucémica, patrones recurrentes y horarios, relación de hipoglucemia-hiperglucemia y dosis de insulina (tasas basales-dosis basal de insulina), así como patrones en los horarios de comida y excursiones glucémicas.⁵

R. Antes de seleccionar un sistema de monitoreo continuo de glucosa es importante tener en cuenta lo siguiente:¹

- El sistema de monitoreo continuo de glucosa no es una herramienta de diagnóstico.
- El sistema de monitoreo continuo de glucosa no es la solución del control de la diabetes, el paciente debe continuar con un estilo de vida saludable y sus medicamentos.
- Existirán ocasiones en las que se tendrán que confirmar las concentraciones de glucosa mediante el uso de glucómetro [cuando los síntomas no concuerden con las cifras, para verificar hipoglucemia (< 70 mg/dL) e hiperglucemia (> 250 mg/dL), cuando las flechas indiquen un cambio en la glucosa > 2 mg/dL por minuto y antes de realizar una medida correctiva].¹²



- Considerar la relación costo-beneficio para el paciente.
- El sistema de monitoreo continuo de glucosa puede necesitar adiestramiento adicional por parte del médico y del paciente.

Hipoglucemia

Los eventos de hipoglucemia engloban todos los episodios con concentraciones de glucosa sufi-

cientemente bajos para causar signos o síntomas que incluyen alteraciones del funcionamiento cerebral y que exponen al paciente a un riesgo potencial.¹³

El sistema Flash de monitoreo de glucosa permite la evaluación de las fluctuaciones de la glucosa minuto a minuto, con la factibilidad de ver si los cambios al tratamiento o las medidas de dieta o ejercicio influyen y modifican la glucosa. Tiene la ventaja de establecer la tendencia del cambio de la glucosa, ya sea hiperglucemia, hipoglucemia

o dentro del rango, proveyendo la oportunidad de visualizar un perfil ambulatorio de glucosa con estos cambios y ayudándonos en la toma de decisiones.¹²

El sistema de monitoreo continuo de glucosa es similar al sistema de monitoreo Flash de glucosa; no obstante, algunos de ellos requieren la calibración del mismo; tiene la ventaja de la comunicación inalámbrica con las microinfusoras de insulina, lo que ayuda a mejorar el control metabólico cuando se utilizan en forma conjunta (**Cuadro 2**).⁵

Las manifestaciones clínicas de hipoglucemia pueden incluir taquicardia, temblores, sudoración fría, nerviosismo, hambre, cefalea, irritabilidad, confusión, etc. Independientemente de la clasificación, la hipoglucemia grave constituye siempre una emergencia médica. Si la hipoglucemia no se trata, puede haber daño neurológico permanente e incluso la muerte.¹⁴

La asociación entre un valor bajo de HbA1c e hipoglucemia grave ha dejado de ser evidente, un valor bajo de HbA1c no es predictor de hipoglucemia grave en pacientes jóvenes con diabetes mellitus 1.¹⁴

Además de relacionarse con aumento en la mortalidad en diversos estudios clínicos, como ACCORD y ADVANCE, también se ha asociado con mayor riesgo de demencia.¹

En detalle, se sabe que el promedio de eventos hipoglucémicos en pacientes con diabetes mellitus 1 es de al menos dos eventos sintomáticos cada semana y uno severo al año. Para los pacientes con diabetes mellitus 2 las cifras varían de 8.6% en pacientes con metformina, 30.5% con insulina y 61.5% en pacientes con insulina en conjunto con otro fármaco oral.¹³

Entre los mecanismos fisiopatológicos que pueden llevar a hipoglucemia grave están: disminución del consumo de glucosa, aumento en las dosis de insulina, alteración hepática o sustratos limitados para la gluconeogénesis.¹⁵

Los factores de riesgo de hipoglucemia en diabetes incluyen:¹³

- Disminución del aporte de glucosa.
- Incremento en la actividad física (en especial si no fue planeada).
- Disminución de la producción de glucosa.
- Aumento de la sensibilidad a la insulina (pérdida de peso, ejercicio).
- Administración de insulina o fármaco hipoglucemiante a dosis altas.
- Insuficiencia renal o hepática.
- Hipoglucemia grave o asintomática reciente.

Cuadro 2. Clasificación de hipoglucemia¹

Nivel	Criterio	Descripción
Alerta de hipoglucemia (nivel 1)	54 y $\leq$ 70 mg/dL	Suficientemente bajo para iniciar tratamiento con hidratos de carbono de acción rápida y ajustar dosis de la terapia hipoglucémica
Hipoglucemia clínicamente significativa (nivel 2)	< 54 mg/dL	Hipoglucemia clínicamente importante
Hipoglucemia severa (nivel 3)	No hay un parámetro específico	Pérdida del conocimiento o crisis convulsiva, requiere asistencia externa para su recuperación

- Deficiencia absoluta de insulina endógena.
- Objetivos glucémicos muy bajos.
- Ingesta de alcohol sin comida.
- Niños pequeños (< 5-6 años) porque por la edad suelen no identificar síntomas o no saber expresarse (bebés).
- Incapacidad para detectar síntomas de hipoglucemia (25% en adultos con diabetes mellitus 1, 19-37% en edad pediátrica).

En la actualidad uno de los mayores retos es mantener las concentraciones de glucosa en el rango objetivo la mayor parte del tiempo. Si bien la hipoglucemia es más frecuente en pacientes con diabetes mellitus 1, no hay que olvidar que en pacientes con diabetes mellitus 2 el riesgo aumenta a medida que se incrementa la duración del padecimiento y el tipo de tratamiento farmacológico (antidiabéticos e insulina).¹⁵

El buen control glucémico es importante para prevenir episodios de hipoglucemia y, de hecho, el uso de sistemas de monitoreo continuo de glucosa se ha relacionado con disminución en la incidencia de estos eventos con decremento concomitante en HbA1c en niños y adultos.¹⁶⁻¹⁸

En el estudio clínico IMPACT después de seis meses de uso del sistema de monitoreo Flash de glucosa (*FreeStyle Libre*), los pacientes con diabetes mellitus 1 obtuvieron 46% de disminución en los eventos de hipoglucemia al compararlos con el grupo control.¹⁶

En el estudio REPLACE, realizado en pacientes con diabetes mellitus 2 con 12 meses de uso de *FreeStyle Libre*, se reportó hasta 50% de disminución en los eventos de hipoglucemia.^{17,18}

Desde fines de 2017 está disponible en México el sistema 640G de Medtronic, microinfusora

de insulina con sistemas de monitoreo continuo de la glucosa y un algoritmo que permite la suspensión de la administración de insulina por predicción de hipoglucemia. Se logra la reducción de más de 80% en los eventos de hipoglucemia.¹⁹

R. Debido a que los objetivos terapéuticos y riesgos varían de paciente a paciente, el tratamiento siempre debe ser individualizado y acompañado de un proceso de educación en diabetes.

Hiper glucemia

La hiperglucemia es un signo clínico y significa elevación de la glucosa en la sangre. Se consideran prediabetes cifras de 140-199 mg/dL y diabetes las > 200 mg/dL. La hiperglucemia se manifiesta en todos los tipos de diabetes, independientemente de su mecanismo fisiopatológico.¹

La glucosa debe evaluarse en todas las personas con diabetes. En los casos de hiperglucemia, ayuda a establecer los patrones de manifestación y en algunos casos, la estrategia de corrección. Los parámetros de evaluación pueden ser crónicos, como la HbA1c, que refleja un promedio de la glucosa en las últimas 10-12 semanas, sin poder establecer con ello la diferencia entre la hiperglucemia aguda o crónica, ni la existencia de hipoglucemia sintomática o asintomática. Este método puede ser parte de la evaluación y metas del paciente, pero no el único.¹

Es primordial la evaluación de la hiperglucemia porque muchos pacientes no manifiestan síntomas aun en presencia de hiperglucemia grave (> 240 mg/dL) y conocemos las consecuencias de la misma (complicaciones crónicas o agudas); por eso debe identificarse la forma de manifestación, sus patrones y de esa manera hacer cambios en el tratamiento para poder llevar a los pacientes a la meta de control, ya sea HbA1c, tiempo en rango, o ausencia de hipoglucemias.¹

Después de evaluar la hiperglucemia y determinar el tipo de la misma (aguda vs crónica, pre vs posprandial) debemos visualizar las metas individuales de control del paciente; éstas difieren de un paciente adulto a uno pediátrico. Con estos últimos tenemos permitida cierta tolerancia de hiperglucemia para disminuir el riesgo de afectar el desarrollo cerebral.¹

R. Al contar con el monitoreo continuo de la glucosa -sistema de monitoreo Flash de glucosa, podemos tomar medidas de corrección en algunos casos de hiperglucemia, utilizando bolos correctivos de insulina de acción rápida o ultrarrápida, dependiendo de la cantidad y disposición de las flechas de tendencia que nos ofrecen los dispositivos (**Cuadro 3**).

Existen varios métodos sugeridos para este fin: aumentar de 10 a 20% la dosis según sea la magnitud o dirección de las flechas que se presentan. Algunos grupos de expertos sugieren tomar en cuenta la glucosa de 30 minutos previos al evento para calcular la dosis de insulina o el método de utilizar las mediciones inmediatas previas a la ingesta de alimentos y corregir con unidades totales según la magnitud de la hiperglucemia (**Cuadro 4**). Los ajustes de la dosis de insulina con flechas de tendencia no reemplazan los cálculos estándar con insuficiencia renal crónica y factor de corrección. Los ajustes son aumento o disminución de la dosis de insulina de acción rápida, además de los cálculos con insuficiencia renal crónica y factor de corrección. Los ajustes mediante flechas de tendencias son un paso adicional a la atención estándar.¹²

Cuadro 3. FreeStyle Libre: sistema de flechas de tendencia¹²

Flechas de tendencia	Cambio en la glucosa (velocidad y dirección)
↑	La glucosa está subiendo de forma rápida; a una velocidad de > 2 mg/dL/min
↗	La glucosa está subiendo a una velocidad de 1 a 2 mg/dL/min
→	La glucosa se encuentra estable; es decir, no hay incremento o disminución > 1 mg/dL/min
↘	La glucosa está disminuyendo a una velocidad de 1 a 2 mg/dL/min
↓	La glucosa está disminuyendo de forma rápida, a una velocidad > 2 mg/dL/min

Si no hay flechas en el lector significa que el sistema no puede calcular la velocidad y dirección del cambio de la glucosa. Adaptado de la referencia 12.

Cuadro 4. Ajuste de dosis de insulina usando el sistema de flechas de tendencia del FreeStyle Libre en Adultos: prealimentos y corrección posalimento > 4 horas¹²

Flechas de tendencia	Factor de corrección			
	< 25	25-49	50-75	> 75
↑	+ 3.5 unidades	+ 2.5 unidades	+ 1.5 unidades	+ 1.0 unidades
↗	+ 2.5 unidades	+ 1.5 unidades	+ 1.0 unidades	+ 0.5 unidades
→	No ajuste			
↘	- 2.5 unidades	- 1.5 unidades	- 1.0 unidades	- 0.5 unidades
↓	- 3.5 unidades	- 2.5 unidades	- 1.5 unidades	- 1.0 unidades

El factor corrección se expresa en mg/dL e indica disminución de glucosa por unidad de insulina de acción rápida. Adaptado de la referencia 12.

Estas recomendaciones están dirigidas para usuarios de microinfusoras de insulina debiendo ajustarse a unidades completas, de ser necesario, para pacientes en múltiples dosis de insulina (hacia arriba o abajo consultando con el profesional de la salud).¹²

Por ejemplo, si la glucosa 4 horas después del alimento se encuentra en 250 mg/dL y la flecha de tendencia es $\uparrow$ significa que la glucosa está aumentando > 2 mg/dL/min, por lo que si el factor de corrección de glucosa de ese paciente fuera de 50 mg/dL se aplicarían 3 unidades para corregir la glucosa de 250 mg/dL y se agregarían 1.5 unidades anticipando el incremento estimado por la flecha de tendencia.

R. En hiperglucemias posprandiales se recomienda marcar el tiempo en que se consumen los alimentos en el lector del sistema de monitoreo Flash de glucosa o anticipadamente al descargar los datos del perfil ambulatorio de glucosa, documentando los horarios de comida cuando éstos siguen un patrón constante y así hacer que el análisis automatizado sea más relevante y poder tomar acciones necesarias (**Cuadro 5**).¹²

Es posible encontrar diversos escenarios de hiperglucemia posprandiales:

1. Hiperglucemia posprandial y pocos eventos de hipoglucemia, donde debemos considerar que la dosis de insulina prandial fue omitida, insuficiente o administrada tarde.
2. Hiperglucemia posprandial importante y que regresa a concentraciones normales o se acompaña de hipoglucemia dentro de las tres horas posalimento; esto pudiera ser resultado de una segunda aplicación de insulina correctora.
3. Amplia variabilidad de glucemia posprandial; debemos pensar en un mal conteo de

carbohidratos o alimentos ricos en grasa que no se contabilizaron.²⁰

En hiperglucemia crónica, el uso del monitoreo continuo de la glucosa-sistema de monitoreo Flash de glucosa permite al personal de salud visualizar patrones de hiperglucemia nocturnos y preprandiales para decidir realizar los cambios pertinentes para mejorar el control metabólico, además, permite al paciente aplicar mayor cantidad de bolos correctivos debido a la visualización gráfica de las excursiones de glucosa o hacer cambios en su estilo de vida para modificar éstas y evaluar de nuevo si han sido medidas efectivas.¹²

Variabilidad glucémica

Una de las definiciones más puntuales de la diabetes implica la pérdida de la homeostasia del metabolismo de la glucosa. Bajo esta postura la búsqueda intrínseca de una terapéutica ideal se centraría en la manutención de las concentraciones de la glucosa en un intervalo que asegure sus funciones, sin requerir medidas de contrarregulación patológicas. Esto implica que las hiperglucemias y las hipoglucemias deben asumirse como perjudiciales en un plano similar.

La dinámica de la glucosa es de constante ajuste, a estas fluctuaciones agudas se le denomina variabilidad glucémica.²¹

El papel de la variabilidad glucémica en las complicaciones crónicas y la mortalidad no tiene el peso de la evidencia científica que sí tiene HbA1c, principalmente por lo relativamente novedoso del concepto, pero también por situaciones técnicas, de disponibilidad y consensos.²²

Pese a ello, hay elementos suficientes para vincular a la variabilidad glucémica con daño endotelial, predicción de hipoglucemia y algunos autores la proponen como una ten-

Cuadro 5. Acciones a tomar en concentraciones de glucosa 2-4 horas después de las comidas¹²

Lector	> 250 mg/dL	180-250 mg/dL	70-180 mg/dL
↑	Tomar medidas correctivas con una dosis de bolo de insulina basada en el factor de corrección: Reescaneo en una hora. Si la flecha hacia arriba persiste después de una hora adicional, confirmar con punción digital • Cambiar el sitio de infusión (si se usa una bomba de insulina) • Tomar dosis correctivas adicionales de insulina basadas en el factor de corrección	Tomar medidas correctivas con una dosis de bolo de insulina basada en el factor de corrección: Reescaneo en una hora. Evitar dosis de corrección adicionales durante 2 horas.	No se necesita acción. Reescanear en 1 hora
↗	Tomar medidas correctivas con una dosis de bolo de insulina basada en el factor de corrección: Reescaneo en una hora. Evitar dosis de corrección adicionales durante 2 horas	Tomar medidas correctivas con una dosis de bolo de insulina basada en el factor de corrección: Reescaneo en una hora. Evitar dosis de corrección adicionales durante 2 horas	No se necesita acción. Reescanear en una hora
→	No se necesita acción. Reescanear en una hora	No se necesita acción. Reescanear en una hora	No se necesita acción. Reescanear en una hora
↘	No se necesita acción. Reescanear en una hora	No se necesita acción. Reescanear en una hora	Ingerir 15 g de carbohidratos de acción rápida. Reescaneo en 15-30 min. Si la flecha hacia abajo persiste (< 70 mg/dL) a los 30 min, confirmar con punción digital e ingerir 15 g adicionales de carbohidratos de acción rápida
↓	No se necesita acción. Reescanear en una hora	No se necesita acción. Reescanear en una hora	Ingerir 15 g de carbohidratos de acción rápida. Reescaneo en 15-30 min. Si la flecha hacia abajo persiste (< 70 mg/dL) a los 30 min, confirmar con punción digital e ingerir 15 g adicionales de carbohidratos de acción rápida

Adaptado de la referencia 12.

tativa explicación de las complicaciones que manifiestan los pacientes que alcanzan metas terapéuticas de HbA1c.²³ Desafortunadamente la variabilidad glucémica aún no se integra a los estándares de tratamiento de las grandes instituciones.

Quizá uno de los disensos que más limitó el desarrollo de este parámetro fue la falta de un patrón de referencia para su medición. En la

bibliografía podemos pasar del análisis de la variabilidad glucémica bajo las métricas: desviación estándar (DE), *Continuous overall net glycemic action* (CONGA), amplitud media de las excursiones glucémicas (MAGE), *Mead of daily difference* o promedio de las diferencias diarias (MODD), entre otras. Afortunadamente, a partir del análisis de Monnier y Colette, que definen al coeficiente de variación (%CV = desviación estándar dividido por el promedio

de glucosa y multiplicado por 100) en un punto de corte de 36% como la mejor asociación en la predicción de hipoglucemia²⁴ la mayor parte de los consensos han adoptado a este valor como la mejor alternativa. Se considera que las concentraciones de glucosa son estables si el coeficiente de variación es < 36% e inestables y con alto riesgo de hipoglucemia si son > 36%.⁷

R: Nuestra recomendación basada en la evidencia, reproducibilidad y practicidad es que se utilice este instrumento (coeficiente de variación) para estimar la variabilidad glucémica.

Queda claro que aún se requiere mayor información para que la variabilidad glucémica sea un marcador indispensable y un objetivo directo en el tratamiento de la diabetes mellitus, pero el cúmulo de publicaciones sobre correlación de mortalidad en pacientes críticos, función cognitiva, calidad de vida e incluso en complicaciones crónicas y riesgo cardiovascular, permite augurar que en los próximos años la variabilidad glucémica será una herramienta fundamental para el manejo y entendimiento de la diabetes.

R: Es nuestra posición, que el cálculo del coeficiente de variación debe integrarse a los resultados que de manera directa tenga cualquier sistema de monitoreo continuo de glucosa.

CONCLUSIONES

La complejidad del comportamiento de la glucosa en los pacientes con diabetes es multifactorial, existen variables, como la alimentación, el ejercicio y las comorbilidades asociadas que deben vigilarse cuidadosamente. Por ello, los sistemas de monitoreo continuo de la glucosa son de utilidad para conocer el comportamiento de la glucosa durante las 24 horas y, en consecuencia, el médico podrá transmitir a sus pacientes el conocimiento para la interpretación y toma de

decisiones basadas en las necesidades individualizadas de cada paciente.

REFERENCIAS

1. Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl.1):S1:193.
2. Diabetes. World Health Organization available from <https://www.who.int/diabetes/en/>. Revisado el 19 de diciembre de 2018.
3. Faradji Hazán RN, Sainz de la Maza Viadero E, Antillón Ferreira C, de la Garza Hernández N, Flores Caloca O, Gabriela García Galván, y col. Manual de procedimientos para el manejo de microinfusoras de insulina. *Rev Endocrinol Nutr* 2019;6:59-91.
4. Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, Carpenter S, Fisher LK, Pitukcheewanont P. A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2001;24(12):2030-4. DOI: 10.2337/diacare.24.12.2030.
5. Aleppo G, Webb K. Continuous glucose monitoring integration in clinical practice: A stepped guide to data review and interpretation. *J Diabetes Sci Technol* 2019 Jul;13(4):664-673. doi: 10.1177/1932296818813581.
6. Gómez AM, Carrillo DCH, Taboada L, Rebolledo Del Toro M. Relevancia del monitoreo continuo de glucosa en la práctica clínica: revisión de la evidencia. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo* 2018;5(3):33-41. <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/432>.
7. 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, 40(12), 1631-1640. <https://doi.org/10.2337/dc17-1600>.
8. Lagarde WH, Barrows FP, Davenport ML, Kang M, Guess HA, Calikoglu AS. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes mellitus: a single-blind, randomized, controlled trial. *Pediatr Diabetes* 2006;7(3):159-64. DOI: 10.1111/j.1399-543X.2006.00162.x.
9. Park C, Le QA. The effectiveness of continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes: a systematic review of literature and meta-analysis. *Diabetes Technol Ther* 2018;20(9):613-621. doi: 10.1089/dia.2018.0177.
10. Scheiner G. Practical CGM. A Guide to Improving Outcomes through Continuous Glucose Monitoring. American Diabetes Association (ADA), editor. Alexandria, Virginia, United States of America; 2015. 102 p.
11. Matthaei S, DeAlaiz RA, Bosi E, Evans M, Geelhoed-Duijvestijn N, Joubert M. Consensus recommendations for the use of Ambulatory Glucose Profile in clinical practice. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2014;14(4):153-157.
12. Kudva YC, Ahmann AJ, Bergenstal RM, Gavin JR 3rd, Kruger DF, Midyett LK, et al. Approach to using trend arrows in

- the freestyle libre flash glucose monitoring systems in adults. *J Endocr Soc* 2018;2(12):1320-1337. doi: 10.1210/js.2018-00294.
13. Abraham MB, Jones TW, Naranjo D, Karges B, Oduwale A, Tauschmann M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018;19 Suppl 27:178-192. doi: 10.1111/pedi.12698.
 14. Karges B, Kapellen T, Wagner VM, Steigleder-Schweiger C, Karges W, Holl RW, et al. Glycated hemoglobin A1c as a risk factor for severe hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2017;18(1):51-58. doi: 10.1111/pedi.12348.
 15. Oyer DS. The science of hypoglycemia in patients with diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2013;9(3):195-208. DOI: 10.2174/15733998113099990059.
 16. Oskarsson P, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Krüger J, Weitgasser R, Bolinder J. Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: a pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomised controlled trial. *Diabetologia* 2018;61(3):539-550. doi: 10.1007/s00125-017-4527-5.
 17. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled trial. *Diabetes Ther* 2017;8(1):55-73. doi: 10.1007/s13300-016-0223-6.
 18. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Use of flash glucose-sensing technology for 12 months as a replacement for blood glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2017;8(3):573-586. doi: 10.1007/s13300-017-0255-6.
 19. Biester T, Kordonouri O, Holder M, Remus K, Kieninger-Baum D, Wadien T, et al. "Let the algorithm do the work": reduction of hypoglycemia using sensor-augmented pump therapy with predictive insulin suspension (SmartGuard) in pediatric type 1 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther* 2017;19(3):173-182. doi: 10.1089/dia.2016.0349.
 20. Borot S, Benhamou PY, Atlan C, Bismuth E, Bonnemaison E, Catargi B, et al. Practical implementation, education and interpretation guidelines for continuous glucose monitoring: A French position statement. *Diabetes Metab* 2018;44(1):61-72. doi: 10.1016/j.diabet.2017.10.009.
 21. Monnier L, Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 2):S150-4. doi: 10.2337/dc08-s241.
 22. Siegelaa SE, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Glucose variability; does it matter? *Endocr Rev* 2010;31(2):171-82. doi: 10.1210/er.2009-0021.
 23. Hirsch IB, Brownlee M. Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? *J Diabetes Complications* 2005;19(3):178-81. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2004.10.001.
 24. Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A, Dejager S, Renard E, Molinari N, et al. Toward defining the threshold between low and high glucose variability in diabetes. *Diabetes Care* 2017;40(7):832-838. doi: 10.2337/dc16-1769.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.