Variabilidad glucémica: ¿qué es y cómo se mide?

Virginia Bellido Castañeda
Especialista en Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Cruces. Bilbao

La hiperglucemia en la diabetes mellitus (DM) engloba tanto a la hiperglucemia crónica sostenida como a las oscilaciones agudas de la glucemia. La hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) se ha considerado el patrón de oro para evaluar el control glucémico. Sin embargo, su valor no refleja las excursiones glucémicas, las cuales aumentan el riesgo de hipoglucemias e hiperglucemias. El concepto de variabilidad glucémica (VG) hace referencia a la fluctuación de los niveles de glucosa u otras medidas, como la HbA_{1c}, a lo largo de un período de tiempo[1]. Tiene dos dimensiones principales: la amplitud, asociada con la magnitud de las excursiones glucémicas, y el tiempo, que identifica la duración de las fluctuaciones y la frecuencia con la que ocurren[2] (figura 1). Esta descripción abarca dos categorías de medidas: la VG a corto plazo, representada por las excursiones glucémicas que ocurren a lo largo del día (VG intradía) o a la misma hora en diferentes días (VG interdía), y la VG a largo plazo, basada en determinaciones seriadas a lo largo de un período de tiempo, habitualmente de HbA_{1c}, glucemia plasmática en ayunas (GPA) o glucemia posprandial (GPP)[3].

Durante muchos años, la automonitorización de glucemia capilar (AMGC) ha sido el método principal para medir la VG a corto plazo. Para su cálculo son necesarios al menos 3-5 controles de glucemia capilar al día, o incluso 10 o más, dependiendo del tipo de medida. En los últimos años está siendo reemplazada por la monitorización continua de glucosa (MCG), considerada hoy en día el patrón de oro para evaluar la VG a corto plazo. A diferencia de la AMGC, la cual nos da información de manera puntual, la MCG mide la glucosa intersticial a intervalos de 5 minutos y es capaz de registrar todas las excursiones hiper e hipoglucémicas, lo que nos permite evaluar las dos dimensiones de la VG: amplitud y tiempo[4]. La extensión del uso de la MCG ha hecho que la VG esté emergiendo como un componente adicional del control glucémico, de manera que la definición actual de un óptimo control glucémico consistiría en una HbA_{1c} dentro del objetivo individualizado, sin hipoglucemias y con poca VG[3,5] (figura 2).

Desde la introducción de la media de la amplitud de las excursiones glucémicas (*Mean Amplitude of Glycemic Excursions*

Figura 1. Variabilidad glucémica (VG) en tres pacientes hipotéticos con la misma glucemia media. En azul, un paciente con mucha VG en el mismo día; en rojo, un paciente con amplia VG en diferentes días; y en verde, un paciente con VG moderada

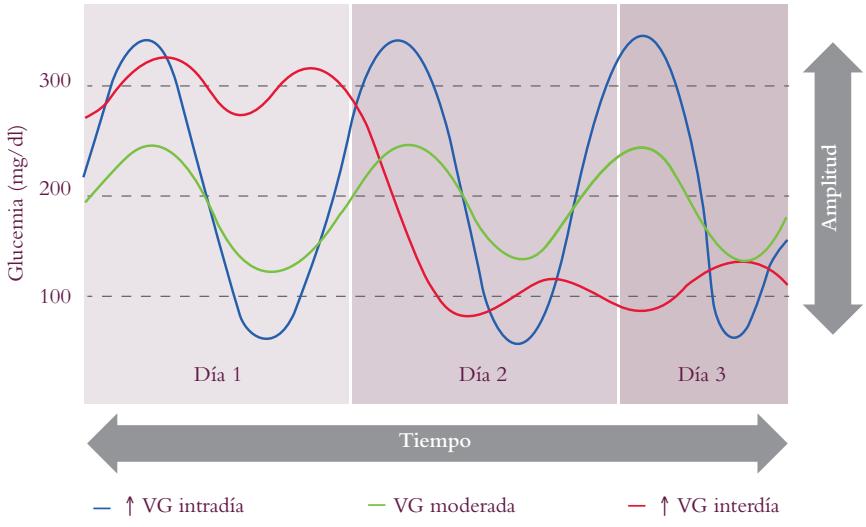
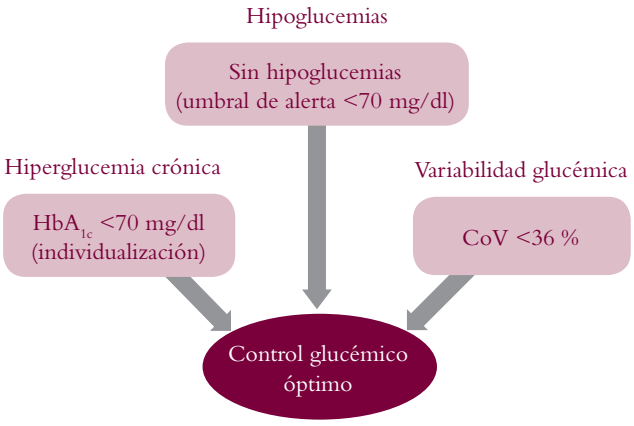


Figura 2. Objetivos para un control glucémico óptimo basados en el concepto del triunvirato glucémico: hiperglucemia crónica (HbA_{1c} <7 %); variabilidad glucémica (CoV <36 %) y evitar hipoglucemias[3]



CoV: coeficiente de variación; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

[MAGE]) en 1970[6], ha aparecido un número creciente de parámetros para evaluar la VG, muchos de los cuales requieren cálculos matemáticos complejos y son difíciles de interpretar. Esta proliferación de medidas dificulta la interpretación clínica, dado que ni los valores de referencia ni la intercambiabilidad de los resultados obtenidos por las diferentes metodologías están claramente definidos[7]. A continuación, se describen los principales parámetros para evaluar la VG a corto y largo plazo, con sus principales ventajas y limitaciones (tabla 1).

Los principales parámetros utilizados en la práctica clínica para establecer la VG a corto plazo son la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CoV). La determinación de la DE es la medida más simple de VG. Para su cálculo se recomienda la realización de al menos tres glucemias diarias, aumentando la precisión con el incremento en el número de determinaciones. La VG puede considerarse baja si se encuentra tres veces por debajo del valor promedio de glucosa; es aceptable también en la DM tipo 1 alcanzar una DE × 2 < glucemia media[8]. Tiene la ventaja de que es calculada directamente por la mayoría de los dispositivos (glucómetros y MCG), pero el inconveniente de ser dependiente de la media. Para hacer esta determinación independiente de la media, se recomienda la utilización del CoV (%), obtenido del simple cálculo: (DE/glucosa media) × 100. El consenso internacional para el uso de MCG ha establecido la recomendación de utilizar el CoV como el parámetro principal para evaluar la VG, con un punto de corte del 36 % para diferenciar entre niveles de glucosa estables (<36 %) o inestables (≥36 %)[4,9].

Otro parámetro para evaluar la VG intradía es el índice MAGE, que tiene en cuenta las excursiones glucémicas que exceden 1 DE de la media, y calcula la media aritmética

Tabla 1. Principales parámetros para evaluar la VG[3]

	Cálculo	Interpretación	Datos requeridos
DE	DE de la concentración media de glucosa	VG a corto plazo intradía	AMGC o MCG
CoV (%)	(DE/media) × 100	VG a corto plazo intradía. Un valor del 36 % diferencia entre diabetes estable e inestable	AMGC o MCG
MAGE	Describe la media aritmética de las diferencias entre glucemias máximas y mínimas consecutivas	VG a corto plazo intradía	AMGC o MCG
MODD	Media de las diferencias absolutas entre los valores de glucosa a la misma hora en días consecutivos	VG a corto plazo interdía. Un valor de 60 mg/dl diferencia entre diabetes estable e inestable	AMGC o MCG
LBGI, HBGI	Precedido por una transformación logarítmica para hacer simétrica la distribución de los valores de glucosa	Índices para la predicción del riesgo de hipo o hiperglucemia, respectivamente	AMGC o MCG
RIQ	Distribución de los datos de glucosa en los diferentes momentos del día (P25-P75)	VG a corto plazo intradía o interdía. Un RIQ más ancho implica mayor VG	MCG (AGP)
Cambios visita a visita	Medidas de variabilidad (DE, CoV, etc.), de HbA_{1c}, GPA y GPP entre visitas consecutivas	VG a largo plazo	AMGC, GPA, GPP o HbA_{1c}

AGP: perfil ambulatorio de glucosa; AMGC: automonitorización de glucemia capilar; CoV: coeficiente de variación; DE: desviación estándar; GPA: glucemia plasmática en ayunas; GPP: glucemia posprandial; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; HBGI: *High Blood Glucose Index*; LBGI: *Low Blood Glycemic Index*; MAGE: *Mean Amplitud of Glycemic Excursions*; MCG: monitorización continua de glucosa; MODD: *Mean of Daily Differences*; RIQ: rango intercuartílico; VG: variabilidad glucémica.

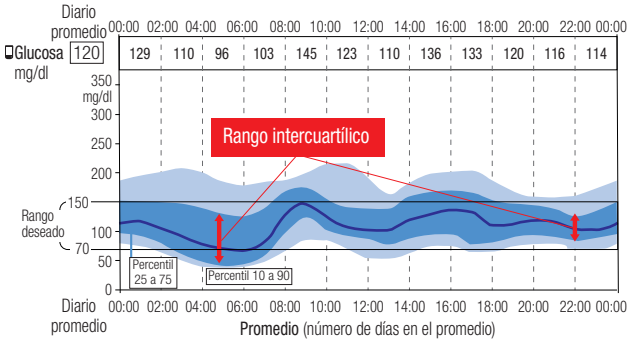
entre las glucemias máximas y mínimas consecutivas[10]. Se ha correlacionado con marcadores de estrés oxidativo implicados en el daño vascular[11]. Rodbard calculó los percentiles 25, 50 y 75 de MAGE (136,4, 170,1 y 190,0 mg/dl, respectivamente), en un grupo de pacientes con DM tipo 1 y tipo 2 con MCG durante una semana[12]. Estos valores podrían utilizarse de referencia, si bien no existe un claro punto de corte establecido. Este parámetro se ha criticado al ver como arbitrario el límite de 1 DE para considerar una excursión glucémica como significativa, así como por la dificultad para delimitar el inicio y final de dichas excursiones, y, además, no es calculado directamente por los dispositivos de MCG.

Para evaluar la VG interdía, uno de los parámetros más utilizados es la media de las diferencias diarias (*Mean of Daily Differences* [MODD])[13]. Se basa en el cálculo de las diferencias absolutas entre dos valores de glucosa medidos al mismo tiempo con un intervalo de 24 horas, de modo que un valor alto indica una gran VG entre días. Monnier et al. han establecido un punto de corte de 60 mg/dl para diferenciar entre un control glucémico estable (<60 mg/dl) e inestable (≥60 mg/dl)[3]. El cálculo es relativamente sencillo, pero no está disponible con los dispositivos de monitorización de glucosa actuales.

Otra medida de VG a corto plazo, en este caso cualitativa, es el rango intercuartílico (RIQ), representado en el perfil ambulatorio de glucosa (AGP). El AGP integra en un gráfico las variaciones de los niveles de glucosa obtenidos a lo largo de un período determinado, y las expresa en función de la hora del día con ayuda de la mediana y los percentiles 10, 25, 75 y 90. El RIQ es la diferencia entre los P25 y 75, que incluye el 50 % de los valores. Se puede estimar la VG de una manera visual valorando su anchura en los distintos momentos del día (figura 3)[14].

A la hora de interpretar la VG también es importante tener en cuenta que los valores de glucosa no siguen una distribución normal. El rango de hiperglucemia es habitualmente más amplio que el rango de hipoglucemia, de forma que una disminución de 20 mg/dl de glucosa en el rango de hipoglucemia (por ejemplo, de 70 a 50 mg/dl), es clínicamente más relevante que un aumento de 20 mg/dl en el rango de hiperglucemia (por ejemplo, de 180 a 200 mg/dl)[15]. Parar predecir el riesgo de hipo e hiperglucemia se pueden utilizar, respectivamente, los índices de niveles bajo y alto de glucosa (*Low/High Blood Glucose Index* [LBGI y HBGI])[16]. Así, un valor del LBGI < 2,5 corresponde a un bajo riesgo de hipoglucemia y un valor > 5 a un riesgo alto[17]. Estos índices son calculados directamente por algunos de los dispositivos de monitorización de glucosa actuales.

Figura 3. Representación gráfica del perfil ambulatorio de glucosa de 14 días, obtenido mediante el *software* de descarga del FreeStyle® Libre. La línea azul oscuro representa la mediana (valor intermedio) de las lecturas de glucosa. La sombra azul oscuro representa el rango intercuartílico, es decir, rango de percentiles 25-75 de las lecturas del sensor (el 50 % de los datos), mientras que la sombra azul claro representa el rango de percentiles 10-90 (el 80 % de los datos). En el ejemplo representado en la figura se puede apreciar una mayor amplitud del rango intercuartílico entre las 02:00 y las 06:00 h y, por tanto, mayor VG, y menor VG entre las 20:00 y las 00:00 h



El segundo tipo de VG, VG a largo plazo, evalúa las fluctuaciones visita a visita de medidas tales como HbA_{1c}, GPA o GPP, con el posterior cálculo de su DE o CoV. Habitualmente, se utilizan mediciones trimestrales de HbA_{1c}, o mediciones de GPA, GPP o perfiles de 6-7 puntos separados por intervalos de tiempo semanales, mensuales o trimestrales. Esta VG a largo plazo se ha correlacionado con la concentración media de glucemia o con la media de HbA_{1c}, por lo que podría ser, al menos en parte, un reflejo de la hiperglucemia crónica[18,19].

La falta de consenso hasta ahora sobre los parámetros para describir la VG a corto y a largo plazo contribuye en parte a las dificultades para establecer las relaciones entre la VG y los resultados clínicos. Estudios observacionales han indicado que la VG a corto y a largo plazo podría desempeñar un papel importante en las complicaciones micro y macrovasculares en DM tipo 1 y tipo 2[19-21]. Estos riesgos potenciales asociados a la VG parecen estar relacionados con un posible daño vascular debido a las fluctuaciones excesivas de glucosa y a un mayor riesgo de hipoglucemia y sus consecuencias[22,23]. Sin embargo, la evidencia definitiva del papel de la VG en el desarrollo de complicaciones crónicas es todavía escasa, por lo que son necesarios ensayos clínicos aleatorizados que confirmen estos resultados.

CONCLUSIONES

Con la mayor disponibilidad de los sistemas de MCG, la VG está emergiendo como un objetivo de control glucémi-

co adicional. La VG es un predictor consistente del riesgo de hipoglucemia e hiperglucemia, si bien no se ha confirmado su papel como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones crónicas. Para que resulte útil en la práctica clínica, la VG debe ser fácilmente medible e interpretable. En este sentido, la recomendación del uso del CoV como parámetro principal para evaluar la VG puede ayudar a limitar la confusión existente con el número creciente de parámetros disponibles. Para alcanzar un control glucémico óptimo, debemos ser conscientes de las posibles opciones terapéuticas y de estilo de vida disponibles que pueden ayudar a reducir la VG, sin comprometer el control.

PUNTOS CLAVE

- La VG a corto plazo hace referencia a las excursiones glucémicas que ocurren a lo largo del día (VG intradía) o a la misma hora en diferentes días (VG interdía).
- La VG a largo plazo hace referencia a la fluctuación de los niveles de HbA_{1c} u otras medidas como la GPA o la GPP, visita a visita, a lo largo del tiempo.
- La MCG es el patrón de oro para evaluar la VG.
- Se ha propuesto el CoV como el principal parámetro para evaluar la VG a corto plazo, con un punto de corte del 36 % para diferenciar entre DM estable e inestable.