



ARTÍCULO ESPECIAL

Estado actual y recomendaciones sobre la utilización de los sistemas de monitorización continua de glucosa en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1

M. Torres Lacruz^{a,*}, R. Barrio Castellanos^b, B. García Cuartero^c, A. Gómez Gila^d, I. González Casado^e, F. Hermoso López^f, C. Luzuriaga Tomás^g, M. Oyarzabal Irigoyen^h, I. Rica Etxebarriaⁱ y M. Rodríguez Rigual^j, grupo de Trabajo de Diabetes Pediátrica de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

^a Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

^b Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^c Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España

^d Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^e Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^f Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España

^g Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, España

^h Hospital Virgen del Camino, Pamplona, España

ⁱ Hospital de Cruces, Baracaldo, España

^j Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España

Recibido el 5 de diciembre de 2010; aceptado el 8 de febrero de 2011

Disponible en Internet el 8 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus tipo 1;
Edad pediátrica;
Sistemas de monitorización continua de la glucosa

Resumen Los métodos de medición de la glucemia han presentado un gran avance en la última década con la aparición de los sistemas de monitorización continua de la glucosa (SMCG) que miden los niveles de glucosa en el líquido intersticial y ofrecen información sobre patrones y tendencias de los niveles de la glucemia pero no sustituyen el autocontrol de la glucemia capilar.

La mejoría del control de la diabetes utilizando los SMCG depende de la motivación y formación recibida por el paciente y familia, así como de la continuidad en su uso.

Debido al gran desarrollo y la amplia utilización en la práctica clínica de estos sistemas, el grupo de diabetes de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica ha elaborado un documento de consenso para su indicación y uso en la edad pediátrica.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mtorres@hsjdbcn.org (M. Torres Lacruz).

Existe un número limitado de ensayos clínicos en población pediátrica sobre el uso de esta tecnología. Se necesitan más datos para poder valorar su impacto sobre el control metabólico. © 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Type 1 diabetes mellitus;
Children and adolescents;
Continuous glucose monitoring systems (CGMS)

Current status and recommendations on the use of continuous blood glucose monitoring systems in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus

Abstract Glucose monitoring methods have made great advances in the last decade with the appearance of the continuous glucose monitoring systems (CGMS) that measure the glucose levels in the interstitial liquid, providing information about glucose patterns and trends, but do not replace the self-monitoring of capillary glucose.

Improvement in diabetes control using the CGMS depends on the motivation and training received by the patient and family and on the continuity in its use.

Due to the development and widespread use of these systems in clinical practice, the diabetes group of the Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica has drafted a document of consensus for their indication and use in children and adolescents.

Only a limited number of trials have been performed in children and adolescent populations.

More data are needed on the use of this technology in order to define the impact on metabolic control.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Después de los resultados del DCCT (Diabetes Control and Complication Trial, 1993)¹, que demostraron que el tratamiento intensivo de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) podía evitar y/o retrasar la aparición de las complicaciones crónicas microvasculares, la terapia intensiva se ha convertido en el tratamiento de elección en todos los pacientes con DM1.

Sin embargo, la intensificación del tratamiento lleva, en muchos pacientes, a aumentar el riesgo de hipoglucemias, por lo que la optimización del control glucémico, minimizando el riesgo de hipoglucemias debe ser una de las mayores prioridades en todos los pacientes y de forma especial en la edad pediátrica.

Por otra parte, los perfiles glucémicos son frecuentemente irregulares y poco reproducibles en un mismo paciente, por lo que se precisa contar con datos frecuentes de glucemia que nos permita actuar con conocimiento.

Los métodos de medición de la glucemia han presentado un gran avance en la última década con la aparición de los sistemas de monitorización continua de la glucosa (SMCG) que miden los niveles de glucosa en el líquido intersticial de manera automática y poco invasiva.

Debido al gran desarrollo y LA amplia utilización en la práctica clínica de estos sistemas, el grupo de diabetes de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) ha elaborado un documento de consenso para su indicación y uso en la edad pediátrica.

Sistemas de monitorización continua de la glucosa

La monitorización continua de la glucosa consiste en la medición de forma continuada de la glucosa en el espacio intersticial a través de sensores específicos.

Los sensores de glucosa trabajan sobre el principio de correlación entre la concentración de glucosa intersticial y capilar y, a diferencia del control de la glucemia capilar, nos permiten conocer el perfil glucémico de un paciente durante las 24 h, aportando además información sobre las fluctuaciones de los niveles de glucosa.

En condiciones de glucemia estable, los valores de glucosa intersticial están en equilibrio con los de la glucemia plasmática. Sin embargo, cuando los niveles de glucemia capilar presentan una gran variabilidad, existe un tiempo de retraso para conseguir el equilibrio entre ambos compartimentos (10 min).

Hay varios métodos para la medición continua de la glucosa basados en diferentes tecnologías, tanto para la toma de muestras del líquido intersticial como en el principio de medición (glucosa oxidasa, sensor amperométrico, otros).

Los sistemas más utilizados actualmente son los que se basan en la medición de la glucosa intersticial a través de un electrodo o sensor enzimático implantado en el tejido subcutáneo de abdomen, nalgas, brazos o muslos, y que utiliza el enzima glucosa oxidasa. El sensor es estéril, desechable y tiene una vida media limitada entre 6 y 7 días, según el sistema, debido a un proceso de degradación enzimática. Está compuesto por un microelectrodo de platino recubierto por una capa fina de glucosa-oxidasa.

Una vez insertado en el tejido subcutáneo, se produce una oxidación de la glucosa en el extremo del electrodo y al final de esta reacción de oxidación-reducción se genera una corriente eléctrica que presenta una correlación lineal a la concentración de glucosa que existe en el líquido intersticial. La generación de la señal eléctrica se realiza cada 10 s y el valor es transmitido al monitor donde se almacena en la memoria como la media de la glucemia durante 5 min.

El sistema registra un total de 288 mediciones de glucosa al día. El sensor debe ser calibrado con la glucemia

una o varias veces al día y la calibración se debe realizar en momentos de estabilidad glucémica.

Todavía son necesarios nuevos avances en la tecnología de los sensores para que no precisen ser calibrados con la glucemia plasmática, con ello se eliminará una de las fuentes de error, y nos permitirá medir de una manera más precisa las concentraciones de glucosa en el espacio intersticial.

Así pues en la actualidad disponemos de 3 métodos para la medición de la glucosa del paciente:

- La medida de la glucemia plasmática en el laboratorio: constituye la prueba de oro a día de hoy, pero no puede ser utilizado para el control ambulatorio del paciente.
- La medida de la glucosa en sangre capilar mediante un lector de glucosa o glucómetro: es el método que utiliza de forma habitual el paciente con DM y mide los valores de glucemia capilar del momento de la determinación.
- SMCG, que miden la concentración de la glucosa en líquido intersticial del tejido celular subcutáneo:
 1. Sistemas de lectura retrospectiva o «ciegos»: la determinación de glucosa mediante un «Holter glucémico», CGMS® Gold y CGMS® iPRO 2 (ambos de Medtronic MiniMed), mide de manera continua el nivel de glucosa intersticial. Sus mediciones no se muestran en pantalla y permanecen «ciegas» para el paciente. Una vez finalizado el periodo de monitorización se realiza el análisis retrospectivo de los datos registrados por el sistema a través de programas informáticos en la consulta de diabetes. Algún sistema de monitorización a tiempo real puede hacerse ciego para el paciente como el sistema DexCom SEVEN Plus®.
 2. Sistemas de monitorización en tiempo real: estos sistemas de medición están diseñados para el uso directo por los pacientes como herramienta para la mejora del control metabólico. Actualmente existen varios dispositivos que permiten la lectura en tiempo real, que pueden estar asociados o no a un sistema de infusión continua de insulina (sistemas integrados):
 - Guardian® Real Time, Paradigm® RT y Paradigm VEO de Medtronic MiniMed (estos 2 últimos son sistemas integrados que incorporan bomba de insulina con monitorización continua de la glucosa).
 - DexCom SEVEN Plus® de DexCom, aprobado en el 2009 para su utilización en Europa.
 - Freestyle Navigator® de Abbott Laboratorios (no comercializado en España).

Los SMCG en tiempo real muestran en pantalla los valores de glucemia y las tendencias de manera continuada emitiendo alarmas para avisar del riesgo de hiper/hipoglucemias. También permiten el análisis retrospectivo de los datos mediante la descarga del sistema al ordenador a través de un *software* específico.

Es importante remarcar que «ninguno de los sensores tiene la misma precisión de medición que los glucómetros habituales, por lo que su utilización debe aconsejarse como un complemento al sistema de control capilar pero no para sustituirlo».

Zonas de inserción del sensor y colocación del transmisor

El tamaño del sensor es un punto clave para su uso en pediatría. Los sistemas actuales de monitorización continua miden la glucosa del líquido intersticial a nivel del tejido subcutáneo. La escasez del tejido subcutáneo principalmente en niños pequeños o muy delgados puede crear problemas para buscar zonas apropiadas para la inserción del sensor.

La zona de colocación del sensor es el tejido subcutáneo del abdomen, nalga, cara anterior del muslo y brazos. En niños pequeños o en los pacientes que son muy delgados, la inserción en el abdomen es incómoda y no asegura una buena colocación dada la escasez de tejido subcutáneo a este nivel.

Existen en el mercado apósitos que mejoran la adherencia del sensor a la piel (importante en pacientes que sudan mucho, en lactantes con pañales...).

Ventajas e inconvenientes de los sistemas de monitorización continua de la glucosa

La experiencia de los autores en general coincide al identificar ventajas e inconvenientes de su aplicación en niños y adolescentes²⁻⁵:

Ventajas

- Prevención de los episodios de hipoglucemia y disminución de la ansiedad producida por éstos.
- Facilita la optimización de las pautas de tratamiento, valorando además el impacto de la dieta y del ejercicio físico sobre el control glucémico.
- Ayuda a estabilizar el control de la diabetes.

Efectos negativos

- Irritación de la piel y molestias de las zonas de inserción del sensor.
- El tamaño del sensor y transmisor puede condicionar su utilización sobre todo en niños pequeños.
- Incomodidad originada por la frecuencia de las alarmas.
- Interferencia en algunas actividades de la vida diaria.

Experiencia clínica con el uso de los sistemas de monitorización continua en pediatría:

Sistemas de monitorización continua y control metabólico

En relación con el control metabólico, The Juvenil Diabetes Research Foundation (JDRF), una de las principales organizaciones mundiales destinada a la captación de fondos para fomentar la investigación en el campo de la diabetes, financió un ensayo clínico multicéntrico y aleatorizado para determinar el efecto de los SMCG en tiempo real sobre el control de pacientes adultos y niños mayores de 8 años con DM1^{6,7}.

En todas las edades los pacientes que utilizaban el SMCG mejoraban en valores absolutos y relativos su nivel de HbA_{1c} y la mejoría del control era significativamente mayor en aquellos pacientes que utilizaban un mayor número de días el sensor a la semana. En el grupo de 8 a 14 años la reducción de los niveles de HbA_{1c} ($\leq 7\%$) no se asociaba a hipoglucemias graves.

El Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group publicó en el año 2007 y 2008 dos estudios piloto no aleatorizados en pacientes pediátricos utilizando el sistema de monitorización Freestyle Navigator® de Abbott. Dentro de las conclusiones del estudio se demostró que los pacientes pediátricos presentaban una buena tolerancia a la utilización de los SMCG y que su uso era beneficioso en todos los grupos de edad, mejorando el control metabólico con reducción global de las hiper e hipoglucemias⁸⁻¹⁰.

Recientemente, se han publicado los resultados de dos estudios multicéntricos y aleatorizados que valoran la efectividad del uso de la terapia con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) asociada a monitorización en tiempo real.

Las conclusiones del STAR 3 Study Group muestran un efecto beneficioso de la terapia con bomba asociada a SMCG en comparación con el tratamiento con múltiples dosis de insulina (MDI) en adultos y niños mayores de 6 años con una mejoría del control metabólico (HbA_{1c})¹¹.

De los resultados del Paediatric Onset Study (ONSET), cuyo objetivo principal es valorar la aceptación, eficacia y seguridad de la utilización de un sistema integrado bomba y sensor continuo de glucosa desde el debut de la DM1, en niños y adolescentes (edad: 1-16 años, media: 8,7 años) durante un periodo de 12 meses, destacan que los pacientes con un uso más regular del sensor ($> 1,5$ /semana) presentan una HbA_{1c} significativamente menor en comparación con el grupo sin SMCG o aquellos con menor uso del mismo ($p < 0,032$) y que el grupo con SMCG presentaba a los 12 meses una variabilidad glucémica (MAGE) significativamente menor ($p = 0,037$)¹².

A pesar de que los autores concluyen que la población pediátrica se puede beneficiar de la terapia con ISCI asociada a SMCG en el momento del debut, y que otros estudios publicados apoyan esta hipótesis, faltan más estudios aleatorizados que corroboren estos resultados así como el coste-beneficio obtenido¹².

Sistemas de monitorización continua e hipoglucemia

Durante el periodo nocturno la detección de las hipoglucemias por parte del paciente es menor, sobre todo en los que han sufrido un mayor número de hipoglucemias inadvertidas^{13,14}.

Diferentes estudios han demostrado por una parte un mayor número de episodios de hipoglucemia detectadas con los SMCG comparados con las mediciones capilares, principalmente durante el periodo nocturno, y por la otra, una duración prolongada de dichas hipoglucemias¹⁴⁻¹⁶.

La utilización de SMCG ha permitido detectar una prevalencia superior de valores de glucemia ≤ 60 mg/dl durante el periodo nocturno.

Un estudio realizado en niños mediante monitorización con CGMS® Gold (Medtronic MiniMed) demostró una elevada frecuencia de hipoglucemias nocturnas, siendo éstas más frecuentes en el grupo de menores de 6 años en los que hasta un 68% presentaba hipoglucemias nocturnas con una duración media prolongada de 118 min/24h¹⁵. En la misma línea de investigación otro estudio más reciente realizado en menores de 7 años con el mismo sistema (CGMS® Gold) detectó una frecuencia de 1,1 episodios de hipoglucemia (≤ 60 mg/dl) al día en el 53% de los niños estudiados siendo la duración media de ≥ 100 min/24h¹⁷.

El Grupo de Nuevas Tecnologías de la Sociedad Española de Diabetes ha publicado este año un documento de consenso sobre la monitorización continua de glucosa en los pacientes con diabetes, donde se enumeran las situaciones clínicas en la que el empleo de SMCG puede tener una mayor indicación¹⁸. En este documento no se hace mención a la edad pediátrica de forma específica. Sin embargo, la American Diabetes Association (ADA 2009b), la National Institute for Health and Clinical Excellence del Reino Unido (Nice 2004) y la Diabetolog Nytt 2008 y Anderson M, 2009 de Suecia hacen referencia expresa entre sus indicaciones a «niños y adolescentes con DM1 y que presenten hipoglucemias frecuentes o dificultades en el control a pesar de un tratamiento con insulina adecuado».

Indicaciones del uso de los sistemas de monitorización continua en niños y adolescentes

Al igual que sucede en los otros grupos de edad, los pacientes pediátricos y sus familias también se pueden beneficiar de los sistemas de monitorización continua de la glucosa.

En la práctica clínica en el momento de utilizar esta tecnología es conveniente diferenciar cual es la indicación y el objetivo para poder escoger el sistema más adecuado:

1. Indicación de un SMCG «ciego» (CGMS® Gold, CGMS® iPRO Medtronic): debe hacerse en aquellos pacientes en los que queramos obtener información sobre el perfil glucémico y grado de variabilidad sin que el paciente pueda interactuar. Generalmente, se utiliza de forma puntual o intermitente, es muy útil como herramienta diagnóstica y de formación a través del análisis retrospectivo de la información obtenida.
2. Indicación de un SMCG en «tiempo real»: estos sistemas requieren una formación específica del paciente y/o familia para su correcta utilización, inserción del sensor e interpretación de la información que aparece en la pantalla del sistema, con el fin de sacar el máximo rendimiento. En general, deben ser utilizados de forma continua para obtener buenos resultados.

¿Qué pacientes pueden obtener un mayor beneficio de la utilización de los sistemas de monitorización continua?

- Pacientes con hipoglucemias inadvertidas, nocturnas o graves.

- Pacientes que presentan gran variabilidad del control glucémico independientemente del nivel de HbA_{1c}.
- Pacientes con niveles de HbA_{1c} persistentemente elevados a pesar de recibir terapia insulínica intensiva, tanto con sistemas de ISCI como con MDI, y realizar un correcto autocontrol de sus glucemias capilares

Otras posibles indicaciones

- Valoración del perfil glucémico de los pacientes antes de la terapia con ISCI.
- Evaluación y ajuste de las pautas de tratamiento intensivo.
- Pacientes y/o familias cuyo miedo a las hipoglucemias les impide optimizar el control metabólico
- Discrepancias entre HbA_{1c} y glucemias capilares.
- Pacientes con complicaciones derivadas de la diabetes.
- Como herramienta diagnóstica para conocer el impacto de la dieta y ejercicio físico sobre el perfil glucémico.

Requerimientos para el uso de un sistemas de monitorización continua en tiempo real

Todos los pacientes con DM1 en los que se indique un SMCG en tiempo real deben hallarse en terapia intensiva (ISCI, MDI).

Los pacientes, familias y otros posibles cuidadores deben haber completado un programa de formación diabetológica específica para el uso de esta tecnología, y es necesario que estén motivados para su utilización, ya que se ha comprobado que en general estos sistemas deben ser utilizados de forma continuada para poder obtener resultados beneficiosos.

El niño debe tener una cantidad suficiente de tejido subcutáneo para incorporar el sensor, de lo contrario la precisión del sistema puede verse afectada.

Conclusiones

La utilización de los SMCG en pediatría puede ser continua o intermitente, dependiendo de la indicación.

La mejoría del control de la diabetes utilizando los SMCG en tiempo real depende de la motivación y formación recibida por el paciente y familia para utilizar la información que ofrece el sistema y de la continuidad en su uso, de lo contrario la rentabilidad puede ser muy poca.

Se necesitan más datos sobre la utilización de esta tecnología en niños y adolescentes durante periodos prolongados con el fin de poder valorar el impacto sobre el control metabólico en los pacientes más jóvenes.

Aunque hay algunos trabajos publicados faltan estudios que valoren el impacto psicológico que los SMCG en tiempo real tienen sobre los pacientes y su entorno¹⁹.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. 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;329:977–86.
2. Cemeroglu AP, Stone R, Kleis L, Racine MS, Postellon DC, Wood A. Use of a real-time continuous glucose monitoring system in children and young adults on insulin pump therapy: patients and caregivers perception of benefit. *Pediatr Diabetes.* 2009;10:1–5.
3. Yates K, Milton AH, Dear K, Ambler G. Continuous glucose monitoring-guided insulin adjustment in children and adolescents on near-physiological insulin regimens: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2006;29:1512–7.
4. Dane T, Lange K, Kordonouri O. Real-Time glucose sensors in children and adolescents with type 1 diabetes. *Horm Res.* 2008;70:193–202.
5. Wadwa RP, Scharer F, VanderWel B, Messer LH, Cobry E, Chase P. Continuous glucose monitoring in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11Suppl:83–91.
6. The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1464–76.
7. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:1947–53.
8. Diabetes Research in children Network (DirecNet) Study Group. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2007;151:388–93.
9. Diabetes Research in children Network (DirecNet) Study Group. Prolonged use of continuous glucose monitors in children with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion or intensive multiple daily injection therapy. *Pediatr Diabetes.* 2009;10:91–6.
10. Diabetes Research in Children Network (DirectNet) Study Group. Use of the DirecNet Applied Treatment Algorithm (DATA) for diabetes management with a real-time continuous glucose monitor (the FreeStyle Navigator). *Pediatr Diabetes.* 2008;9:142–7.
11. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Stephen ND, et al., STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363:311–20.
12. Kordonouri O, Pankowska E, Rami B, Kapellen T, Coutant R, Hartmann R, et al. Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment. *Diabetologia.* 2010;53:2487–95.
13. Ludvigsson J, Hanas R. Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. *Pediatrics.* 2003;111:933–8.
14. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Prolonged nocturnal hypoglycemia is common during 12 months of continuous glucose monitoring in children and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33:1004–8.
15. Boland E, Monsod T, Delucia M, Brandt CA, Fernando S, Tamborlane WV. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose: lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in paediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24:1858–62.

16. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Impaired overnight counterregulatory hormone responses to spontaneous hypoglycaemia in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2007;8:199–205.
17. Gandrum LM, Xing DM, Kollman C, Block J, Kunselman B, Darrell W, et al. The Medtronic MiniMed Gold Continuous Glucose Monitoring System: an effective means to discover hypo-and hyperglycemia in children under 7 years of age. *Diabetes Technol Ther*. 2003;5:781–9.
18. Ruíz de Adana M, Rigla M. Grupo de Nuevas Tecnologías de la Sociedad Española de Diabetes. *Av Diabetol*. 2009;25:96–8.
19. Wilson D. Impact of real-time continuous glucose monitoring on children and their families. *J Diabetes Sci Technol*. 2007;1:142–5.