

## Resumen de Ponencias Mesa redonda de residentes de Pediatría

### Monitorización de glucosa intersticial

Resúmenes de las ponencias y comunicaciones de la CVII Reunión científica de la SPAOYEX celebrada en Cáceres 8 y 9 de marzo de 2019.

.....  
María Sánchez Conejero, Jesús González de Buitrago Amigo, Ana González García, Natalia Camarena Pavón, Clara Acosta Hurtado, María Cristina Álvarez Mateos. Servicio de Pediatría. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres

Recibido: 01/03/2019 Aceptado: 04/03/2019

Sánchez Conejero M, González de Buitrago Amigo J, González García A, Camarena Pavón N, Acosta Hurtado C, Álvarez Mateos MC. Monitorización de glucosa intersticial. *Vox Paediatr* 2019; 26:78-84

**Resumen:** La medición frecuente de la glucemia capilar es parte fundamental del tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Sin embargo, su valoración mediante glucómetro no permite conocer la dirección o magnitud de las fluctuaciones. Los sistemas de monitorización de glucosa intersticial (sensores de glucosa), de implantación paulatinamente creciente, ofrecen dicha información, permiten configurar alarmas y facilitan tanto la toma de decisiones a tiempo real como el ajuste retrospectivo de la terapia. Asimismo, los sensores son un componente esencial de los sistemas integrados cuyo progresivo desarrollo se dirige hacia la consecución del asa cerrada o páncreas artificial. Una adecuada selección y formación de los pacientes candidatos es fundamental para optimizar el beneficio derivado de su uso.

**Palabras clave:** Monitorización continua de glucosa, monitorización flash, diabetes tipo 1, pediatría.

**Abstract** Frequent measurement of blood glucose is fundamental in the treatment of patients with type 1 diabetes mellitus (DT1). However, measurement with the glucometer does not reveal the direction or magnitude of fluctuations. The continuous glucose monitoring systems (glucose sensors), increasingly used by patient, allow setting alarms and make it easier taking decisions in real time and retrospective adjustment of therapy. In addition, they are an essential component of sensor-augmented pumps whose development aims to achieve the closed loop or artificial pancreas. Proper selection and training of suitable patients is crucial to improve its efficiency.

**Keywords:** Continuous glucose monitoring system, flash glucose monitoring, type 1 diabetes, pediatrics.

## Introducción

El buen control metabólico de los pacientes con diabetes tipo 1 (DT1) es necesario para la prevención de complicaciones tanto a corto como a largo plazo. La terapia intensiva (múltiples dosis o mediante infusión subcutánea de insulina (ISCI)), la medición frecuente de glucemia capilar (GC), una dieta equilibrada, ejercicio físico y una educación diabetológica adecuada constituyen la base de dicho control<sup>1,2</sup>.

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) como parámetro aislado resulta insuficiente para la evaluación del control metabólico. La variabilidad glucémica ha demostrado ser un importante factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones crónicas micro y macrovasculares, independientemente del valor de HbA1c<sup>3,4</sup>.

La medición capilar permite conocer la glucemia en un momento determinado, pero no proporciona información acerca de sus fluctuaciones a lo largo del día. En las últimas décadas, se han desarrollado diferentes dispositivos capaces de mostrar valores de glucosa de manera continua e informar sobre tendencias de la misma, lo que se conoce con el nombre de sistemas de monitorización continua de glucosa (MCG). De aparición mucho más reciente, la monitorización flash (MFG) proporciona lecturas “a demanda”, cuando el paciente escanea el dispositivo<sup>1</sup>.

Con un número progresivamente creciente de usuarios, la MCG es una tecnología actualmente en constante desarrollo y parte esencial en la carrera hacia el páncreas artificial.

## Características

Los sistemas de MCG/MFG consisten en dispositivos mínimamente invasivos que miden los niveles de glucosa en el líquido intersticial, suministrando información cada pocos minutos sobre las cifras, la dirección, amplitud, duración, frecuencia y fluctuación de la glucosa en sangre.

Los valores de glucosa en el líquido intersticial se equilibran con los de glucosa plasmática cuanto existe estabilidad glucémica. En caso de fluctuaciones rápidas, puede existir un decalaje

entre ambas cifras que se debe a la suma del aspecto fisiológico (los cambios intersticiales se producen posteriormente a los plasmáticos) y del aspecto técnico (difusión de la glucosa a través del sensor). En caso de discrepancia siempre prevalecerá la GC.

Para evaluar la exactitud de los sensores se utiliza la MARD (Mean Absolute Relative Difference) o diferencia entre los valores de la glucemia plasmática (valor de referencia) y de glucosa en el líquido intersticial. Cuanto menor sea dicho porcentaje, mayor fiabilidad y exactitud. Los sensores actuales tienen una MARD alrededor del 10%. Los sistemas con una MARD <10% podrían utilizarse para la toma de decisiones terapéuticas sin necesidad de realización de GC<sup>2</sup>.

Los sistemas de MCG/MFG están compuestos por:

- **Sensor:** filamento metálico que se introduce en tejido subcutáneo y está en contacto con el líquido intersticial. La colocación del mismo se realiza mediante un insertador. Es desechable y el tiempo de vida útil varía según el modelo (6 -14 días). La medición de glucosa intersticial se efectúa mediante la enzima glucosa-oxidasa, presente en el filamento. Cuando la glucosa entra en contacto con dicha enzima se produce su oxidación dando lugar a una serie de cargas que generan una señal eléctrica proporcional a la concentración de glucosa.
- **Transmisor:** es el dispositivo conectado al sensor que envía los datos de manera inalámbrica al monitor.
- **Monitor:** recibe los datos del transmisor. Este componente solo está presente en los sistemas de monitorización a tiempo real. Muestra la glucosa cada 1-5 min junto con flechas de tendencia. A través de él se emiten las alarmas preestablecidas en los dispositivos que lo permiten. Además, puede visualizarse la cifra de glucosa en las últimas horas (hasta 24 h dependiendo del sistema). Algunos permiten el uso del Smartphone o del Smartwatch como monitor. Este último aspecto permite el envío de los datos a una

“nube” de manera que otras personas pueden también tener acceso a la información a tiempo real, hecho especialmente útil cuando hablamos de población pediátrica<sup>2,5</sup>.

### Monitorización continua de la glucosa intersticial

Según se realice la obtención de datos, existen 2 tipos de sistemas:

- **Monitorización ciega:** se obtienen datos a *posteriori* mediante la descarga del dispositivo y permite hacer un análisis retrospectivo de lo sucedido y realizar ajustes en la terapia. No permite tomar decisiones a tiempo real.

- **Monitorización a tiempo real (MCG-TR):** la lectura a tiempo real se produce cada pocos minutos y permite tomar decisiones en el momento por parte del paciente y sus cuidadores. Las alarmas que pueden configurarse son: umbral de hipoglucemia e hiperglucemia, velocidad de cambio a un ritmo superior al definido y en algunos casos alarmas predictivas, antes de alcanzar los límites predefinidos. Las alarmas deben personalizarse según las necesidades de cada paciente, recomendándose inicialmente un uso restringido de las mismas para evitar la fatiga del paciente y/o cuidadores. La velocidad de variación de la glucemia se expresa en flechas de tendencias. A mayor número de flechas mayor ascenso o descenso de la cifra de glucosa en los siguientes 30-60 min. La mayoría de los sistemas de MCG-TR requieren calibración para ajustar la medición de glucosa intersticial y sanguínea. El momento idóneo para realizar una calibración sería cuando el paciente se encuentra en ayunas, sin insulina activa ni flechas de tendencia<sup>1,2</sup>.

### Monitorización de la glucosa flash

**La monitorización de glucosa flash (MGF)** no es en sí un sistema de MCG propiamente dicho ya que ofrece información a demanda cuando el paciente escanea el sensor y no pueden programarse alarmas. No precisa calibración (calibrado de fábrica). Aprobado para su empleo en brazo a partir de los 4 años.

El monitor es también medidor de GC y cetone-mia. Puede utilizarse también como monitor un Smartphone con una aplicación específica para el escaneo. La información disponible en la pantalla es similar a la de la MCG-TR: cifra de glucosa actual, flechas de tendencia y gráfico de las últimas horas. El sensor almacena datos durante un máximo de 8 horas de modo que para no perder información el usuario deberá realizar al menos 1 lecturas cada 8 horas.<sup>(2, 6-7)</sup>

### Dispositivos MCG/MFG

Los diferentes dispositivos de MCG/MFG que existen en el mercado y sus características quedan recogidos en la Tabla 1<sup>6,7,8,9,10</sup>.

Dependiendo de las características individuales de cada paciente y su entorno se elegirá un tipo u otro de sensor.

### Interpretación de los datos

Los pacientes candidatos deben ser cuidadosamente instruidos en la interpretación de los datos ofrecidos por los sistemas de MCG / MGF. Dicha formación ha de incluir:

- Entrenamiento en el uso a tiempo real, proporcionando estrategias que permitan al paciente la toma de decisiones en su día a día en función de las flechas de tendencia, gráficas y alarmas del sensor. En los últimos años, se han publicado diferentes propuestas para el ajuste de las dosis de insulina según las flechas de tendencia<sup>2,11,12,13</sup>.

- Análisis retrospectivo de los datos mediante descarga periódica del dispositivo. Cada sistema de MCG / MGF dispone de un software para gestión de datos que proporciona diferentes tipos de informes: estadísticas de GI (promedio, máximo, mínimo, desviación estándar), resumen de patrones de hipo e hiperglucemia, gráficos diarios y de día tipo, superposición por comidas, estimación de HbA1c, etc. El análisis sistemático de estos datos, tanto por el paciente como en cada consulta, permite identificar patrones repetidos y realizar las oportunas modificaciones en la pauta de tratamiento.

**Tabla 1.** Dispositivos MCG/MFG<sup>1,2,6,7,8,9,10</sup>

|  | <b>IPRO2<br/>(MEDTRONIC)</b>   | <b>GUARDIAN REAL TIME<br/>/PARADIGM VEO /<br/>MINIMED 640G Y 670G<br/>(MEDTRONIC)</b>  | <b>FREESTYLELIBRE<br/>(ABBOTT)</b>  | <b>DEXCOM<br/>G4/G5/G6</b>   | <b>EVERSENCE</b>   |
|--|--|--|---|--|--|
| <b>Sistema de monitorización</b>           | Retrospectivo  | Tiempo real  | Tiempo real:<br>Disponible a demanda.   | Tiempo real  | Tiempo real  |
| <b>Monitor</b>                             | No   | Guardian Real Time o dispositivo de ISCI   | Monitor   | Monitor/ ISCI/ smart-phone /SmartWatch (IOS)   | Móvil / SmartWatch (IOS)   |
| <b>Calibración</b>                         | Inicial: 2h, 8h<br>Posterior: cada 12h<br>(se utilizan a posteriori)                                   | Inicial: 2h, 8h<br>Posterior: cada 12h   | No  | G5: Inicial: 2h<br>Posterior: cada 12h<br>G6: opcional. Recomendado cada 12h.                        | 24 (4 calibraciones en las primeras 36 horas)                            |
| <b>Duración</b>                            | 6 días   | Guardian 2 :6 días<br>Guardian 3 :7 días   | 14 días   | G5:7 días<br>G6:10 días.   | 180 días   |
| <b>Alarmas</b>                             | No   | · Umbral de hipoglucemia e hiperglucemia.<br>· Tendencias.<br>· Parada en hipoglucemia (minimed Veo)<br>· Parada predictiva en hipoglucemia (Minimed 640G) | No.<br>Flechas de tendencia en el monitor.  | ·Umbral de hipoglucemia e hiperglucemia.<br>·Tendencias.   | ·Umbral de hipoglucemia e hiperglucemia.<br>·Tendencias.<br>·Predictivas |
| <b>MARD %</b>                              | 12.2%  | Enlite-P.Veo y<br>Guardian 2- 640G: 14.2%<br>Guardian 3- 670G : 8.7%<br>(3-4 calibraciones al día)   | 11.4%   | G5: 9%,<br>G6:9.6% o hasta 6.8 %<br>( si calibración cada 12 horas)                                  | 11.6%  |
| <b>Determinaciones de glucosa</b>          | No   | 5 min  | 1 min   | 5 min  | 5 min  |
| <b>Monitor de tendencias</b>               | No   | 3h, 6h,12h y 24h   | 8h, 24h y 14 días.  | 1h, 3h, 6h,12h y 24h   | 24h  |
| <b>Características propias del sensor.</b> | Enzimático subcutáneo: glucosa oxidasa<br>Grosor: 27 G<br>Longitud: 8.75 mm<br>Angulo de inserción:90° |  | Enzimático subcutáneo: glucosa oxidasa<br>Grosor: 26 G<br>Longitud: 5 mm<br>Angulo de inserción:90° | Enzimático subcutáneo: glucosa oxidasa<br>Grosor: 26 G<br>Longitud: 13 mm<br>Angulo de inserción:45° | Fluorescencia.<br>Inserción subcutánea por arte del profesional.         |
| <b>Software descarga</b>                   | Carelink Personal (sitio web)  | Carelink Personal (sitio web)  | Libreview   | Diasend Clarity/ Clarity   | Accu-check Diasend Eversence   |
| <b>Aprobación en Niños</b>                 | Sí (>2 años)   | Enlite-P.Veo y<br>Guardian 2- 640G: >2 años<br>Guardian 3- 670G : >7 años  | Sí (>4 años)  | G5: Sí<br>G6: No   | No   |

## Evidencia científica

La MCG-TR ha demostrado mejorar el control glucémico, disminuir tiempo en hipoglucemia, así como hipoglucemias graves (especialmente en terapia integrada con parada en hipoglucemia o predictiva) y mejorar la calidad de vida, resultando ser coste-efectiva<sup>14,15</sup>.

La evidencia científica acerca de la MGF es menor dado el menor tiempo transcurrido desde su comercialización, si bien diferentes estudios muestran su beneficio en la reducción de hipoglucemias como aumento del tiempo en rango, resultando ser también coste-efectiva<sup>6,7</sup>.

Las guías (ADA 2018, NICE 2015) coinciden en que es necesario la utilización del MCG más de un 70% del tiempo para la consecución de los beneficios<sup>16,17</sup>.

## Indicaciones y contraindicaciones

Según el documento consenso de la Sociedad Española de Diabetes (SED) y la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) sobre el uso de la MCG en España las indicaciones para el uso de esta tecnología en niños y adolescentes es<sup>1</sup>:

1. Necesidad de un control metabólico óptimo a pesar de coexistir:
  - Optimización de la terapia intensiva.
  - Refuerzo educativo estructurado.
  - Adecuada adherencia

La combinación de ISCI y MCG-TR es la mejor opción para esta indicación.

2. Hipoglucemia grave o hipoglucemias de repetición que condicionen una situación incapacitante. La hipoglucemia nocturna recurrente también estaría incluida en este tipo de eventos. Sin embargo, la combinación de ISCI y MCG-TR es la combinación más adecuada.

3. Cuando se requieran más de 10 CG al día para alcanzar en objetivo deseado<sup>18,19,20,21,22,23</sup>.

Las principales contraindicaciones del uso de la MCG son falta de predisposición por parte del

paciente y sus cuidadores, falta de confianza en las nuevas tecnologías, alcoholismo o consumo de drogas y problemas psiquiátricos.

La falta de motivación, de consecución de los objetivos o de adherencia a las recomendaciones dadas serían motivos para suspender la MCG/MGF<sup>1</sup>.

## Inconvenientes

La principal limitación para la generalización del uso de sensores es su coste. En España el empleo de la MCG/MFG depende de la cartera de servicios de cada comunidad autónoma. Es preciso reseñar de nuevo que el beneficio está íntimamente ligado a una adecuada instrucción del paciente/cuidadores, siendo fundamental disponer de tiempo y recursos humanos para llevar a cabo dicha formación.

Pese al reducido tamaño y facilidad de manejo, la inserción invasiva, las reacciones locales, la fatiga generada por las alarmas o la necesidad de calibraciones, pueden limitar la adherencia de uso y, en consecuencia, el potencial beneficio.

Aunque la insuficiente precisión y fiabilidad de los sensores haya sido el motivo de incentivar su uso como complemento de la GC, la progresiva mejoría de estos parámetros está modificando actualmente el enfoque en este aspecto, existiendo ya dispositivos autorizados como sustitutos de la GC<sup>1,2,8</sup>.

## Conclusiones

De uso progresivamente creciente, los sistemas de MCG / MFG resultan coste-efectivos de acuerdo con la mayoría de estudios disponibles, asociándose en términos generales a un mejor control metabólico, reducción de hipoglucemias y mejoría de la calidad de vida en pacientes seleccionados. La optimización de su empleo precisa de una correcta formación del paciente, con un programa educativo bien estructurado y un adecuado apoyo del equipo diabetológico.



## Bibliografía

- 1.- Marga Giménez, Gonzalo Díaz-Soto, Víctor Andía, María Soledad Ruíz de Adana, Beatriz García-Cuartero, Mercedes Rigla, María Asunción Martínez-Brocca, Documento de consenso SED-SEEP sobre el uso de la monitorización continua de la glucosa en España. Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018; 65:1-28.
- 2.- Aguilera E, Andía V, Beato-Víbora P, Barrio R, Chico A, Galindo M, Giménez M, Quirós C, Ruiz de Adana M. Monitorización Continua de glucosa y monitorización Flash de glucosa. Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes. Editor: © 2018 Sociedad Española de Diabetes (SED) Maquetación. Publicación: España 2018.
- 3.- 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.
- 4.- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genth SM, Lachin JM, Orchard TJet al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/ EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353:2643-53.
- 5.- Borot S, Benhamou PY, Atlan C, Bismuth E, Bonnemaïson E, Catargi B, et al. Practical implementation, education and interpretation guidelines for continuous glucose monitoring: A French position statement. *Diabetes Metab* 2018; 44:61-72.
- 6.- Leelarthna L, Wilmot EG. Flash forward: a review of flash glucose monitoring. *Diabet Med* 2018; 35(4):472-482.
- 7.- FreeStyle Libre [Internet]. Spain: Abbott Diabetes Care. Disponible en: <https://www.freesstylelibre.es/libre>
- 8.- Clarity Dexcom [Internet]. Spain: 2019. [actualizado 2019]. Disponible en: <https://www.dexcom.com/es-ES/clarity-spain>
- 9.- Medtronic Diabetes [Internet]. Spain: 2016. Disponible en: <https://www.medtronic-diabetes.com/es/producto-minimed/herramientas-control-terapia>.
- 10.- Eversense CGM [Internet]. Roche Diabetes Care: 2018. Disponible en: <http://www.eversense.es/>
- 11.- Klonoff DC, Buckingham B, Christiansen JS, Montori VM, Tamborlane WV, Vigersky RA et al. Continuous Glucose Monitoring: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:2968-2979.
- 12.- Phillip M, Danne T, Shalitin S, Buckingham B, Laffel L, Tamborlane W, Battelino T, for the Consensus Forum Participants. Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2012; 13: 215-228.
- 13.- Pettus J, Edelman SV. Recommendations for using realtime continuous glucose monitoring (rtCGM) data for insulin adjustments in type 1 diabetes. *JDST* 2017; 11:138-147.
- 14.- Huang ES, O'Grady N, Basu A, Winn A, John P, Lee J, et al. The cost-effectiveness of continuous glucose monitoring in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33:1269-74.
- 15.- McQueen RB, Ellis SL, Campbell JD, Nair KV, Sullivan PW. Cost-effectiveness of continuous glucose monitoring and intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Cost Eff Resour Alloc* 2011; 9:13.
- 16.- American Diabetes Association. Glycemic targets. *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl. 1): S39-S46.
- 17.- Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in adults. NICE guideline. Draft for consultation. December 2014. Disponible en <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-cgwaver122/resources/type-1-diabetes-up>

date-draft-nice-guideline2. Acceso 1 de septiembre de 2015.

18.- 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):764-770.

19.- Forlenza GP, Pyle LL, Maahs DM, Dunn TC. Ambulatory glucose profile analysis of the juvenile diabetes research foundation continuous glucose monitoring dataset applications to the pediatric diabetes population. *Pediatr Diabetes* 2017; 1:622-8.

20.- Rodbard D. Continuous glucose monitoring: a review of recent studies demonstrating

improved glycemic outcomes. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19:S25-37.

21.- Mauras N, Beck R, Xing D, Ruedy K, Buckingham B, Tansey M, et al. A randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes in young children aged 4 to 10 years. *Diabetes Care* 2012; 35:204-10.

22.- Klemen Dovc , Kevin Cargnelutti , Anze Sturm , Julij Selb , Natasa Bratina ,Tadej Battelino. Continuous glucose monitoring use and glucose variability in pre-school children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 147:76-80.