

MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA EN LA INFANCIA Y LA ADOLESCENCIA.-

Roque Cardona Hernández. Unidad de Diabetes. Sección de Endocrinología. Hospital Materno-Infantil Sant Joan de Déu. Barcelona

El DCCT confirmó que el control metabólico estricto se relaciona con la prevención de complicaciones microvasculares y macrovasculares en las personas que tienen diabetes tipo 1 (DM1)¹. Tanto la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) como la variabilidad glucémica juegan un importante papel en la evaluación del riesgo de complicaciones tardías². El tratamiento intensivo, bien mediante terapia con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) o múltiple dosis de insulina (MDI) y la monitorización constante de los niveles de glucosa constituyen los pilares del manejo intensivo de la diabetes. Sin embargo, el principal factor limitante de este tratamiento intensivo es la hipoglucemia³. Incluso en aquellos pacientes que realizan una monitorización frecuente de sus niveles de glucosa sanguínea mediante controles de glucemia capilar, la información obtenida es limitada sobre todo en lo que se refiere al registro de valores nocturnos, excursiones glucémicas, hiperglucemia postprandial e hipoglucemias asintomáticas⁴.

La monitorización continua de glucosa proporciona información detallada de los patrones de glucemia y tendencias que permiten un manejo cómodo y efectivo de la DM1 optimizando el control de la misma. Los sistemas de monitorización continua de glucosa miden los niveles de glucosa en líquido intersticial para proporcionar información semi-continua acerca de estos niveles, que no identificarían los sistemas de auto monitorización convencionales. Existen dos tipos de monitorización continua de glucosa: sistemas retrospectivos y sistemas de monitorización a tiempo real. Los sistemas de monitorización a tiempo real (SMCG-TR) proporcionan información continua sobre el valor de glucosa en la pantalla del dispositivo. En la actualidad el uso de los sistemas de monitorización continua de glucosa no está sistematizado en la práctica clínica habitual y su financiación es motivo de debate en muchos países. La evidencia disponible sobre la mejora del control metabólico de pacientes con diabetes tipo 1 que lo utilizan en comparación con la autopunción demuestra que, en población mixta (pacientes adultos y pediátricos), estos sistemas son eficaces a los 3 meses (para pacientes con control insuficiente o bueno) y a los 6 meses con control metabólico bueno. No obstante, en población pediátrica los estudios han demostrado que el éxito de estos sistemas puede depender del uso frecuente del sensor o de la utilización simultánea con un tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI)⁵.

Evidencia de los SMGC-RT.- El estudio STAR⁶, cuyo objetivo principal fue comparar la terapia ISCI optimizada con sensor vs la terapia MDI en pacientes con mal control metabólico, constató diferencias estadísticamente significativas en la HbA_{1c} de los dos grupos (7.5 vs 8.1%) al cabo de un año, así como una proporción de pacientes con HbA_{1c} <7% mayor en el grupo con ISCI optimizada con sensor. Otro estudio, el DirectNet⁷ en el que se evaluó la utilización de la SMGC-RT en pacientes con MDI, mostró que la disminución del nivel de HbA_{1c} en sujetos con uso continuo del SMGC-TR fue estadísticamente significativa entre el inicio y los 3 meses (7.9 ± 1,0% vs 7.3 ± 0,9%). Esta disminución fue mayor en aquellos pacientes que partían con HbA_{1c} >7.5%. El estudio JDRF⁸, estudio mixto que analizó por separado el grupo de edad pediátrico y

que incluía pacientes con terapia intensiva (MDI o ISCI) y que comparó SMCG-TR vs autopunciones, por el contrario, no encontró diferencias de HbA_{1c} tras 26 semanas entre los que utilizaron SMCG-TR y los que no. Sin embargo, el segundo estudio JDRF⁹ con pacientes con buen control metabólico (HbA_{1c} <7.0%) sí encontró diferencias en la HbA_{1c} y el número de hipoglucemias a las 26 semanas a favor de los que usaron el sensor. Hirsch et al¹⁰ tampoco encontraron diferencias significativas a los 6 meses en el nivel de HbA_{1c} en un estudio en el que se comparaban pacientes con ISCI optimizada con sensor vs ISCI exclusiva.

El estudio ONSET¹¹ se realizó en pacientes de 1-16 años en los que al debut se les instauró ISCI optimizada con sensor vs ISCI exclusiva. Aunque el nivel de HbA_{1c} disminuyó en los dos grupos, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos a las 6, 26 o 52 semanas. Este estudio mostró que aquellos pacientes con un uso más constante del sensor (>1 aplicación del sensor/semana) tuvieron una disminución significativa de la HbA_{1c} en comparación con el grupo combinado de pacientes sin o con uso menos frecuente del sensor.

Un elemento importante que puede determinar el grado de éxito de los SMCG-TR es el grado de utilización. Así, Deiss et al¹² mostraron en un estudio que incluyó una población mixta de pacientes adultos y pediátricos con control metabólico insuficiente, que el uso de SMCG-TR de manera continua disminuía significativamente el nivel de HbA_{1c}, tanto al cabo de 1 mes (0.6 ± 0.8 vs $0.2 \pm 0.8\%$), como a los 3 meses (1.0 ± 1.1 vs $0.4 \pm 1.0\%$), en comparación con el grupo de autopunción. El estudio RealTrend¹³, que comparó pacientes con ISCI optimizada con SMCG-TR vs ISCI aislada, no encontró diferencias de HbA_{1c} entre ambos grupos al inicio y al final del estudio. Sin embargo, entre los pacientes que utilizaron el sensor 70% del tiempo o más, la reducción de la HbA_{1c} fue significativamente mayor en el grupo con el sistema integrado frente al grupo con ISCI aislado. O'Connell¹⁴ en otro estudio que también incluía población mixta de adultos y adolescentes mostró que el grupo de intervención tenía una HbA_{1c} 0.43% menor de nivel medio de HbA_{1c} que el grupo control de forma significativa y que dentro del grupo de intervención, la HbA_{1c} era 0.51% más baja en el grupo que usó el SMCG-TR >70% del tiempo. Finalmente, el estudio SWITCH¹⁵, que incluyó pacientes adultos y pediátricos con ISCI optimizada con SMCG-TR evaluó mediante un diseño cruzado (secuencia on/off vs secuencia off/on durante 6 meses cada una) las diferencias en HbA_{1c}, observando que la mejora en la HbA_{1c} que se producía tras los 6 meses en la rama on/off revertía a valores similares a los del inicio del estudio al dejar de usar el SMCG-TR.

Respecto a la prevención de hipoglucemias existe numerosa evidencia científica en los trabajos mencionados que demuestra que los sistemas SMCG-TR son útiles para la prevención de las mismas. La actualización de DM1 de la guía NICE¹⁶ recomienda ofrecer un sistema SMCG a niños y adolescentes que tienen problemas persistentes con hipoglucemia no reconocida o episodios repetidos de hipoglucemia o hiperglucemia.

Perspectivas futuras.- Una perspectiva futura que pueden ofrecer los SMCG es su incorporación a los sistemas de asa cerrada. Interesantes iniciativas como el proyecto DREAM o el "Closing the loop" de la JDRF invitan a pensar que en un futuro no muy lejano podrá ofrecerse a las personas con diabetes tipo 1 un sistema de páncreas

artificial que integre un infusor de insulina, un SMCG y un sistema de algoritmos que permita infusión de insulina automatizada y autónoma para mantener niveles constantes de normoglucemia. Finalmente, en los últimos años comienzan a aparecer dispositivos no invasivos, aún en fase de investigación, que pueden suponer una auténtica revolución en el manejo de la diabetes y en las perspectivas futuras de las personas que la padecen.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- DCCT Study Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in IDDM. *New England Journal of Medicine* 1993 329 977–986.
- 2.- Hirsch IB & Brownlee M. Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? *Journal of Diabetes and its Complications* 2005 19 178–181.
- 3.- Jones TW & Davis EA. Hypoglycemia in children with type 1 diabetes: current issues and controversies. *Pediatric Diabetes* 2003 4 143–150.
- 4.- Chetty VT, Almulla A, Oduyungbo A, Thabane L. The effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) versus intermittent whole blood finger-stick glucose monitoring (SBGM) on hemoglobin A1c (HBA1C) levels in Type I diabetic patients: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;81(1):79-87.
- 5.- Sistemas de monitorización continua en tiempo real. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias AIAQS Núm. 2010/06
- 6.- Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363(4):311-20.
- 7.- Weinzimer S, Xing D, Tansey M, Fiallo-Scharer R, Mauras N, Wysocki T, et al. FreeStyle navigator continuous glucose monitoring system use in children with type 1 diabetes using glargine-based multiple daily dose regimens: results of a pilot trial Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. *Diabetes Care.* 2008;31(3):525-7.
- 8.- Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, Clemons R, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(14):1464-76.
- 9.- Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(8):1378-83.
- 10.- Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastrototaro J, et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther.* 2008;10:377-83.

- 11.- 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 the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment. *Diabetologia*. 2010;53(12):2487-95.
- 12.- Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2730-2.
- 13.- Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, Guerci B, Renard E, Hanaire H, et al. Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: the RealTrend study. *Diabetes Care*. 2009;32(12):2245-50.
- 14.- O'Connell MA, Donath S, O'Neal DN, Colman PG, Ambler GR, Jones TW, et al. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009; 52(7):1250-7.
- 15.- Battelino T, Conget I, Olsen B, Schütz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R, Schierloh, Sulli N, Bolinder J. The SWITCH Study Group The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomized controlled trial. *Diabetologia* (2012) 55:3155–3162.
- 16.- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health and the National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. 2009. London, National Institute for Clinical Excellence (NICE).