

Monitorización continua de glucosa en niños tratados con bomba de insulina

EMILIO GARCÍA-GARCÍA, RAÚL SÁNCHEZ-PÉREZ,
RAFAEL GALERA, PURIFICACIÓN AGUILERA, JUANA RAMOS
Y ANTONIO BONILLO

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería. España.

CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING IN INSULIN PUMP TREATED CHILDREN

Introduction: Insulin pump therapy aims to improve glycemic control and decrease the risk of hypoglycemia in type 1 diabetes.

Objective: To evaluate interstitial glucose levels and the frequency, duration and symptoms of hypo- and hyperglycemia through the use of a continuous glucose monitoring system (GGMS) in children and adolescents with insulin pump-treated type 1 diabetes, and to determine whether this monitoring method is well tolerated by these patients.

Patients and method: Thirteen patients (4 boys) with insulin pump-treated type 1 diabetes mellitus were monitored. Age was 10.6 ± 3.5 (range, 3.2-13.6) years, diabetes duration was 5.0 ± 3.2 years, pump therapy duration was 12.0 ± 4.6 months, insulin dose was 0.99 ± 0.19 U/kg/day, and last hemoglobin A1c level was $7.1\% \pm 0.8\%$. The Minimed CGMS was used for 72 hours.

Results: A 3-year-old preschool child did not tolerate the CGMS. Interstitial glucose concentration was 187 ± 40 mg/dl. Hypoglycemia (below 70 mg/dl) accounted for $3.6\% \pm 5.6\%$ of total time, while hyperglycemia (above 180 mg/dl) occurred $47.3\% \pm 17.4\%$ of the time. No asymptomatic hypoglycemia episodes were detected.

Conclusions: Insulin pump-treated children and adolescents showed an irregular interstitial glucose level and did not achieve normoglycemia. In our patients, adrenergic symptoms of hypoglycemia were preserved and the CGMS was generally well tolerated.

Key words: Type 1 diabetes mellitus. Children. Continuous glucose monitoring. Insulin pump.

Introducción: El tratamiento con bomba infusora de insulina trata de mejorar el control glucémico y disminuir el riesgo de hipoglucemia en diabetes tipo 1.

Objetivo: Valorar las concentraciones de glucosa intersticial y la duración y los síntomas de las hipoglucemias e hiperglucemias con el uso de un monitor continuo de glucosa en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 tratados con infusión de insulina, así como la tolerancia de esta prueba en estos pacientes.

Pacientes y método: Se estudia a 13 pacientes (4 varones) con diabetes mellitus tipo 1 tratados con infusor de insulina, edad $10,6 \pm 3,5$ (intervalo, 3,2-13,6) años; tiempo de evolución de la diabetes mellitus, $5,0 \pm 3,2$ años; tiempo de tratamiento con bomba, $12,0 \pm 4,6$ meses; dosis de insulina, $0,99 \pm 0,19$ U/kg/día, y último valor de glucohemoglobina, $7,1 \pm 0,8$. Se utilizó el sistema CGMS de Minimed durante 72 h.

Resultados: El sensor no fue tolerado por el niño preescolar de 3 años. La concentración de glucosa intersticial captada por el sensor fue 187 ± 40 mg/dl. El tiempo en hipoglucemia (menor de 70 mg/dl) fue del $3,6\% \pm 5,6\%$ del total y el tiempo en hiperglucemia (mayor de 180 mg/dl) fue del $47,3\% \pm 17,4\%$ del total. En ningún caso se detectaron hipoglucemias subclínicas.

Conclusiones: Los niños y adolescentes con infusor de insulina muestran un perfil de glucosa intersticial muy irregular y no consiguen la normoglucemia. Nuestros pacientes conservan la sintomatología de alarma frente a la hipoglucemia y en general toleran bien el CGMS.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 1. Niños. Monitorización continua de glucosa. Bomba de insulina.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento con infusión continua, que es el más cercano a lo fisiológico de los disponibles, trata de mejorar el control glucémico y disminuir el riesgo de hipoglucemia en diabetes mellitus tipo 1. Sin embargo, incluso en pacientes adecuadamente entrenados y motivados, no es tan eficaz como el páncreas sano.

Los resultados obtenidos con esta terapia en niños y adultos con diabetes mellitus tipo 1 se reflejan en un metaanálisis que incluye 52 estudios y 1.547 pacientes y concluye que la bomba infusora mejora muy discretamente el control glucémico (la glucohemoglobina baja en promedio un 0,4%)¹. En los estudios pediátricos aleatorizados publicados posteriormente no llega a demostrarse beneficio en el control frente al tratamiento multidosis²⁻⁵. En nuestra experiencia,

Correspondencia: Dr. E. García García.
Profesor Tercedor Díaz, 2, 3.º A. 18003 Granada. España.
Correo electrónico: diabetesjuvenil@hotmail.com

Manuscrito recibido el 2-3-2007 y aceptado para su publicación el 14-4-2008.

la única variable que mejoró significativamente tras la instauración de la bomba fue la satisfacción de los niños y sus padres con el tratamiento⁶.

El objetivo de nuestro estudio es valorar las concentraciones de glucosa intersticial y la duración y los síntomas de las hipoglucemias e hiperglucemias con el uso de un monitor continuo de glucosa en el espacio intersticial en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 tratados con bomba de insulina, así como la tolerancia de estos pacientes a esta prueba.

PACIENTES Y MÉTODO

Se estudia a 13 pacientes (4 varones) con diabetes mellitus tipo 1 tratados con bomba de insulina, con una media \pm desviación típica de edad de $10,6 \pm 3,5$ (intervalo, 3,2-13,6) años; 4 de ellos prepúberes (de 3, 7, 8 y 10 años de edad). El tiempo de evolución de la diabetes mellitus era $5,0 \pm 3,2$ años; el tiempo de tratamiento con bomba, $12 \pm 4,6$ meses; la dosis de insulina, $0,99 \pm 0,19$ U/kg/día; el último valor de glucohemoglobina, $7,1\% \pm 0,8\%$; el valor previo al inicio del infusor fue $7,6 \pm 1$. Las indicaciones de la terapia con infusión fueron hipoglucemias inadvertidas en los niños prepúberes y mal control metabólico (glucohemoglobina mayor del 7,5%) en los púberes. En todos los casos realizaban previamente tratamiento multidosis con 3 dosis de insulina NPH y 3 o 4 de análogo lispro al día; eran familias muy motivadas y cumplidoras de las recomendaciones, tanto antes como después del inicio de la terapia infusora.

Para la monitorización continua de glucosa se utilizó el sistema CGMS[®] de Minimed, que es con el que se ha realizado la mayoría de los trabajos publicados. Fue aprobado para uso clínico por la FDA en 1999 y por la Dirección General de Farmacia de España en 2001. Estudios previos demuestran una correlación alta entre sus glucemias y las determinadas por los autoanálisis capilares, del orden de 0,91, con diferencias medias con respecto a los valores plasmáticos de entre el 12 y el 21%, que aumenta hasta el 40% en hipoglucemia⁷⁻¹². Una limitación de este método es su baja reproducibilidad; según estudios en que los pacientes llevaron simultáneamente 2 sensores, hay que contar con una media de error cercana al 10%⁷ y con que en un 7% de las mediciones la diferencia será mayor del 50%¹³. La tasa de mal funcionamiento se sitúa entre el 18 y el 28%¹¹.

El CGMS obtiene el valor medio de glucosa intersticial cada 5 min, con un total de 288 mediciones al día. Este valor presenta un retraso respecto al plasmático de unos 13 min. Las lecturas del sensor tienen que ser calibradas con las determinaciones capilares, y se precisan al menos 4 en 24 h.

Se citó a los pacientes los miércoles a las 13.00 h para insertarles el sensor, siempre a más de 10 cm de la bomba de insulina (fig. 1). El mismo investigador colocó y retiró el sensor en todos los casos. Los pacientes y sus familiares eran informados sobre el manejo del monitor y se les daba un cuadernillo con horario donde debían anotar: administración de insulina, glucemia capilar, raciones de hidratos ingeridos, actividad física, síntomas y otras eventualidades. Disponían de un teléfono de 24 h para consultar problemas técnicos. Se les indicó mantener la monitorización un mínimo de 72 h, hasta el sábado, y que intentarían realizar todas sus actividades cotidianas, con los cambios de ritmo propios al inicio del fin de semana. Se les animó a participar proponiéndoles que la monitorización ayudaría a reajustar las dosis de insulina y



Fig. 1. Adolescente que porta la bomba infusora de insulina insertada en su hemiabdomen derecho y el monitor continuo de glucosa en el izquierdo.

mejorar así el control metabólico, a detectar hipoglucemias inadvertidas y a comprender la fisiología del metabolismo hidrocabonado, aumentando la motivación.

El estudio cumple la normativa de Helsinki sobre estudios en humanos, y cuenta con la aprobación del Comité Ético del centro y con el consentimiento informado de los padres y los pacientes mayores de 12 años.

RESULTADOS

El sensor no fue tolerado por el preescolar de 3 años que lo dobló y se lo arrancó a las 7 h de su inserción. Los niños mayores toleraron bien la prueba y completaron las 72 h, aunque ninguno de ellos se prestara a repetirla en un segundo tiempo. Dos monitorizaciones debieron suspenderse por errores continuos en la calibración y fueron realizadas en otra semana.

En los 12 pacientes que completaron el estudio, la concentración de glucosa intersticial captada por el sensor fue 187 ± 40 mg/dl, y el de glucemia capilar, 178 ± 23 mg/dl, con un número de determinaciones glucémicas capilares de $5,5 \pm 0,8$. En los días de cambio de catéter las concentraciones de glucosa intersticial fueron de 166 ± 33 mg/dl; en los días segundos de uso del catéter, 194 ± 59 mg/dl, y en los días terceros, 214 ± 88 mg/dl.

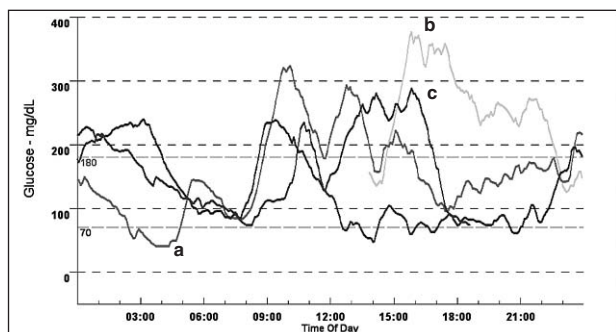


Fig. 2. Monitorización continua de glucosa en un varón de 8 años, última glucohemoglobina, del 6,7%. Cada línea representa la glucemia de un día; llama la atención su gran irregularidad durante todo el día y de unos días a otros. Hipoglucemia sintomática a las 4 de la madrugada una noche (a). Hiperoglucemia por falta de ejercicio la tarde en que inició la monitorización (b). Hiperoglucemias posprandiales por ingesta de azúcares rápidos (c).

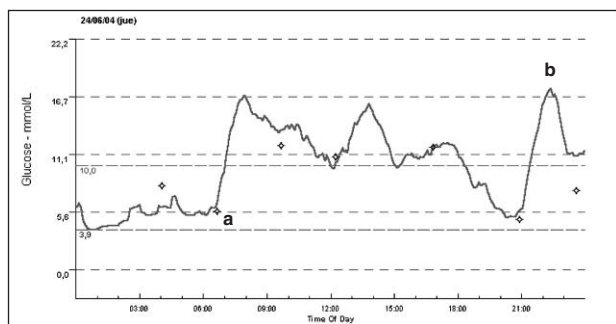


Fig. 3. Gráfica de un día aislado de una paciente con hiperoglucemia mantenida (a) a pesar de que se administra varios bolos correctores que no son eficaces, pues se encontraba en el tercer día de uso de catéter. A las 18 h cambia de catéter y el nuevo bolo corrector consigue la normoglucemia (b).

El tiempo en hipoglucemia (menor de 70 mg/dl) fue el $3,6\% \pm 5,6\%$ del total, lo que supone 0,7 episodios por paciente y día con una duración media de 1,2 h. El 25% fue durante el sueño y el resto se relacionó directa o indirectamente con ejercicio físico. Todas las hipoglucemias captadas por el sensor se acompañaron de sintomatología y fueron reconocidas adecuadamente por los pacientes.

El tiempo en hiperoglucemia (mayor de 180 mg/dl) fue el $47,3\% \pm 17,4\%$ del total, lo que supone 2,6 episodios por paciente y día, con una duración media de 4,3 h. La mayor parte (46%) fue posprandial: un 25% fue de más de 2 h de duración, atribuidas a mal cálculo de los bolos, y un 21%, picos hiperoglucémicos autolimitados a la primera hora tras la ingesta interpretados como debidos a la rápida absorción de carbohidratos en relación con la acción de la insulina. Otras causas de hiperoglucemia fueron los problemas de catéter (20%) (que se solucionaron al cambiarlo) y la inactividad física (sin adecuación correcta de la dosis basal) (19%).

Los perfiles de glucosa intersticial fueron, en todos los casos, muy irregulares y poco reproducibles de unos días a otros, como se muestra en las figuras 2 y 3, en las que se señalan algunas hipoglucemias e hiperoglucemias y su causa.

En la siguiente revisión trimestral en consulta, la concentración de glucohemoglobina era similar a la previa a la monitorización, del $7,4\% \pm 1,2\%$.

DISCUSIÓN

En niños tratados con bomba de insulina el CGMS parece ser aceptablemente tolerado. Hay referencias de su utilización primero en mayores de 8 años⁷ y posteriormente en preescolares de hasta 2 años, sin ningún efecto adverso^{14,15}.

Con respecto a las concentraciones de glucosa obtenidas en la monitorización, igual que en nuestros niños, en otras series las medias son superiores al intervalo normal, con una buena correlación con las capilares¹⁵. Se ha preconizado que con bomba mejoran con respecto al tratamiento multidosis, pero en estudios que comparan con el momento previo a su instauración, esta mejoría está sesgada por la gran motivación que acompaña al inicio de una terapia¹⁶. Sin embargo, en un ensayo cruzado, aleatorizado, en que los 2 grupos de niños realizan durante 3,5 meses los 2 tratamientos, bomba y multidosis, las concentraciones de glucosa fueron similares¹⁷.

La exploración de hipoglucemias subclínicas es una aplicación interesante de esta prueba¹⁸. Se ha advertido que el sensor podría sobrestimar la frecuencia de hipoglucemias, como se ha visto al detectarlas en sujetos sanos^{10,19}, así como su duración, pues la glucosa intersticial puede seguir baja tras la recuperación de la glucemia como consecuencia de la redistribución de glucosa a los órganos^{7,10,19,20}. En nuestra serie estos fenómenos no han ocurrido y el escaso tiempo que los pacientes pasan en hipoglucemia apoya la utilidad de la infusión continua en su prevención.

Con respecto a las hiperoglucemias, las posprandiales son las más importantes¹⁵. Esto tiene una importante implicación clínica por el papel que desempeñan en el desarrollo de complicaciones vasculares²¹.

La cuestión que se plantea actualmente es si la monitorización continua permitiría mejorar la glucohemoglobina a largo plazo. Los primeros estudios en niños propugnan mejorías de entre el 0,2 y el 1,5% tras las intervenciones terapéuticas guiadas por el sensor²²⁻²⁴, aunque es difícil separar la repercusión de un seguimiento médico más estrecho en los pacientes²⁵. En estudios aleatorizados la mejoría es muy pequeña, del orden del 0,3%²⁶ o ninguna²⁷, con respecto al grupo que sólo tiene información del glucómetro.

Los niños muestran una inestabilidad glucémica independiente de la modalidad terapéutica utilizada, como demuestra un estudio que compara la monitorización con bomba y multidosis, en niños de 3 a 16 años, y

obtiene similares glucemias medias, excursiones hipoglucémicas e hiperglucémicas en amplitud y número y diferencias de unos días a otros²⁸. Incluso en un trabajo en que los niños utilizan semanalmente un monitor continuo a tiempo real durante 4 semanas y cambian su dosificación en función de su información, tampoco se consigue la normoglucemia: la glucemia media baja de 167 a 155 mg/dl y el número de episodios de hipoglucemia e hiperglucemia disminuye solamente alrededor de una tercera parte de la primera a la cuarta semana²⁹.

Podemos concluir que, a pesar de un adecuada motivación y la correcta aplicación del tratamiento, los niños y adolescentes con infusión continua de insulina muestran un perfil de glucosa intersticial muy irregular y sólo la mitad del tiempo consiguen la normoglucemia. Esta realidad deben conocerla los pacientes candidatos a esta terapia y sus familias para evitar falsas expectativas. Por otra parte, nuestros niños conservan la sintomatología de alarma ante la hipoglucemia y, en general, toleran bien la monitorización continua de glucosa.

BIBLIOGRAFÍA

- Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003;26:1079-87.
- DiMeglio LA, Pottorff TM, Boyd SR, France L, Fineberg N, Eugster EA. A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *J Pediatr*. 2004;145:380-4.
- Fox LA, Buckloh LM, Smith SD, Wysocki T, Mauras N. A randomized controlled trial of insulin pump therapy in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:1277-81.
- Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, Shalitin S, Lazar L, Fayman G, et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. *Pediatrics*. 2003;112:559-64.
- Wilson DM, Buckingham BA, Kunselman EL, Sullivan MM, Paguntalan HU, Gitelman SE. A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:15-9.
- García-García E, Lafuente N, Ramos J, Talavera I, Moreno C. Tratamiento con infusión continua de insulina en niños. *Endocrinol Nutr*. 2005;52:399-403.
- Guerci B, Floriot M, Philip B, Durain D, Benichou M, Stéphanie J, et al. Clinical performance of CGMS in type 1 diabetic patients treated by continuous subcutaneous insulin infusion using insulin analogs. *Diabetes Care*. 2003;26:582-9.
- DirecNet Study Group. Accuracy of the GlucoWatch G2 Biographer and the continuous monitoring system during hypoglycemia: experience of the Diabetes Research in Children Network. *Diabetes Care*. 2004;27:722-6.
- López-Siguero JP, García Arias MJ, Del Pino de la Fuente A, Moreno Molina JA. Monitorización continua de glucosa en la diabetes mellitus tipo 1. *An Pediatr*. 2003;58:217-21.
- DirecNet Study Group. Lack of accuracy of continuous glucose sensors in healthy, nondiabetic children: results of the Diabetes Research in Children Network Accuracy Study. *J Pediatr*. 2004;144:770-5.
- Klonoff DC. Continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2005;28:1231-9.
- Tansey MJ, Beck RW, Buckingham BA, Mauras N, Fiallo-Scharer B, Xing D, et al. Accuracy of the modified continuous glucose monitoring system (CGMS) sensor in an outpatient setting: results from a diabetes research in children network (DirecNet) study. *Diabetes Technol Ther*. 2005;7:109-14.
- Metzger M, Leibowitz G, Wainstein J, Glaser B, Raz I. Reproducibility of glucose measurements using the glucose sensor. *Diabetes Care*. 2002;25:1185-91.
- Jena GS, Karaviti LP, Anderson B, Smith EO, Donaldson S, McGirk TS, et al. Continuous glucose monitoring and the reality of metabolic control in preschool children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:2881-6.
- Boland E, Monsod T, Delucia M, Brandt CA, Fernando S, Tamborlane WV. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care*. 2001;24:1858-62.
- Heptulla RA, Allen HF, Gross TM, Reiter EO. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes: before and after insulin pump therapy. *Pediatr Diabetes*. 2004;5:10-5.
- Weintrob N, Schechter A, Benzaquen H, Shalitin S, Lilos P, Galatzer A, et al. Glycemic patterns detected by continuous subcutaneous glucose sensing in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus treated by multiple daily injections vs continuous subcutaneous insulin infusion. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:677-84.
- Kubiak T, Hermanns N, Schreckling HJ, Kulzer B, Haak T. Assessment of hypoglycaemia awareness using continuous glucose monitoring. *Diabet Med*. 2004;21:487-90.
- Cheyne EH, Cavan DA, Kerr D. Performance of a continuous glucose monitoring system during controlled hypoglycaemia in healthy volunteers. *Diabetes Technol Ther*. 2002;4:607-13.
- Ammon Z, Zadik Z. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:346.
- Ceriello A. The post-prandial state and cardiovascular disease: relevance to diabetes mellitus. *Diabet Metab Rev*. 2000;16:125-32.
- 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;24:2030-4.
- Chase HP, Kim LM, Owen SL, MacKenie TA, Klingensmith GJ, Murtfeldt R, et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Pediatrics*. 2001;107:222-6.
- Schaepelynck-Belcar P, Vague P, Simonin G, Lassmann-Vague V. Improved metabolic control in diabetic adolescents using the continuous glucose monitoring system (CGMS). *Diabetes Metab*. 2003;29:608-12.
- Cameron FJ, Ambler GR. Does continuous glucose monitoring have clinical utility in contemporary management of diabetes? *J Paediatr Child Health*. 2004;40:79-84.
- 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.
- Chico A, Vidal-Rios P, Subira M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care*. 2003;26:1153-7.
- Alemzadeh R, Palma-Sisto P, Parton EA, Holzum MK. Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple dose of insulin regimen display similar patterns of blood glucose excursions in pediatric type 1 diabetes. *Diabet Technol Ther*. 2005;7:587-96.
- Halvorson M, Carpenter S, Kaiserman K, Kaufman FR. A pilot trial in pediatrics with the sensor-augmented pump: combining real-time continuous glucose monitoring with the insulin pump. *J Pediatr*. 2007;150:103-5.