

Documento de posicionamiento

Consenso sobre el uso de la monitorización continua de glucosa

Position statement on continuous glucose monitoring

M. Ruiz de Adana, M. Rigla¹, P. Vidal²

Hospital Universitario «Carlos Haya». Málaga. ¹Hospital de Sabadell. CSPT. CIBER-BBN. Sabadell (Barcelona). ²Hospital «Juan Canalejo». A Coruña; en representación del Grupo de Nuevas Tecnologías de la Sociedad Española de Diabetes.

Otros integrantes del grupo de trabajo:

F.J. Ampudia-Blasco, Hospital Clínico (Valencia); R. Barrio, Hospital «Ramón y Cajal» (Madrid); C. de la Cuesta, Hospital «Virgen Macarena» (Sevilla); A. Chico, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona); M. Giménez, Hospital Clínic (Barcelona); M.J. Goñi, Hospital de Navarra (Pamplona); A. Jara, Hospital «Gregorio Marañón» (Madrid); I. Levy, Hospital Clínic (Barcelona); P. Martín-Vaquero, Hospital «La Paz» (Madrid); F. Merino, Hospital «La Fe» (Valencia); M.J. Picón, Hospital «Virgen de la Victoria» (Málaga); J. Prieto, Hospital de Cabueñes (Gijón); M. Rodríguez-Rigual, Hospital Clínico «Lozano Buesa» (Zaragoza); F. Vázquez, Hospital de Cruces (Bilbao); P. Vidal-Ríos, Santiago (A Coruña).

Introducción

Debido al extraordinario desarrollo tecnológico que los sensores continuos de glucosa intersticial han tenido en los últimos años, el Grupo de Nuevas Tecnologías de la Sociedad Española de Diabetes ha creído necesario redactar un documento de consenso en relación con su posible utilidad en la práctica clínica diaria. En este documento se hace referencia exclusivamente a los sistemas de monitorización continua de glucosa (SMCG), que miden la concentración de esta última en el fluido intersticial del tejido celular subcutáneo.

Actualmente están disponibles en el mercado español dos tipos de sistemas: a) los sistemas de microdiálisis con sensor externo, como el GlucoDay[®] (Menarini Diagnostics, Florencia, Italia), y b) los sistemas de sensor *in situ* subcutáneo, como el CGMS[®] (*continuous glucose monitoring system*), el Guardian[®], el Guardian real time[®]

o el Paradigm RT[®] (Medtronic MiniMed, Northridge, CA); el monitor Navigator[®] (Abbott Laboratories, Alameda, CA) está pendiente de comercialización, probablemente para 2009; por último, el Seven System[®] (Dex-Com Inc., San Diego, CA) sólo está disponible en Estados Unidos. Todos los sistemas cuentan con sensores amperimétricos que cuantifican la generación de sensores producida tras la oxidación de la glucosa por la enzima glucosa oxidasa. Estos electrodos tienen una semivida de tan sólo 3-7 días, principalmente por la progresiva degradación enzimática. Los sistemas de sensor *in situ* son los más utilizados, y se catalogan como «mínimamente invasivos». El sensor se inserta habitualmente en el tejido celular subcutáneo de la pared abdominal, los brazos o los muslos, y la señal generada se recoge y se procesa en un monitor externo. Requieren varias calibraciones al día (más de dos), que se realizan mediante la introducción de la glucemia capilar en el monitor.

Ninguno de los sensores disponibles en el momento actual tiene la precisión de los glucómetros capilares habituales. Esta limitación se debe, en parte, a la baja concentración de glucosa en el fluido intersticial, a la propia dinámica de la glucosa y a los retardos inherentes al sistema de medida. Por esta razón, actualmente están aprobados como un complemento a la medición de la glucemia capilar.

Fecha de recepción: 5 de enero de 2009

Fecha de aceptación: 13 de enero de 2009

Correspondencia:

M. Ruiz de Adana. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario «Carlos Haya». Avda. Carlos Haya, s/n. 29010 Málaga.
Correo electrónico: ruizdeadana@telefonica.net

Lista de acrónimos citados en el texto:

CGMS: *continuous glucose monitoring systems*; HbA_{1c}: hemoglobina glicada; ISCI: infusión subcutánea continua de insulina; SMCG: sistemas de monitorización continua de glucosa.

Básicamente, podemos clasificarlos en sistemas de lectura retrospectiva (tipo Holter) y sistemas de lectura en tiempo real:

- **Sistemas de lectura retrospectiva (tipo Holter).** Los datos de glucosa se descargan al final del registro utilizando todos los puntos de calibrado para su ajuste. La correlación con los valores de glucemia capilar está en torno a $r=0,8^1$. La precisión clínica estimada mediante el *point & rate error grid analysis*, que nos ofrece una información perfectamente adecuada para la toma de decisiones, se sitúa en torno al 70%.
- **Sistemas de lectura en tiempo real.** Los datos se generan a partir de un tiempo de latencia inicial y del primer calibrado. Disponen de sistemas de alarmas para hipoglucemia e hiperglucemia, y algunos modelos cuentan con alarmas predictivas. En situación de euglucemia, la media de la diferencia absoluta entre las diferencias de cada par de valores de glucemia capilar-glucosa intersticial está en torno a 0,9 mmol/L, lo que supone una diferencia relativa del 15%². La precisión clínica estimada mediante *point & rate error grid analysis* es del 75% para los sistemas de Medtronic y Abbott, y entre el 64 y el 88% para el sistema de Menarini^{2,3}.

Resultados clínicos

Debido a su reciente desarrollo, no disponemos de suficientes estudios clínicos que demuestren la eficacia a medio-largo plazo.

Sistemas de lectura retrospectiva

En general, los estudios clínicos llevados a cabo con el CGMS® de Medtronic ofrecen resultados dispares. Algunos autores observan descensos significativos de la hemoglobina glicada (HbA_{1c}), y otros no. Hay que tener en cuenta que los estudios difieren claramente en cuanto a diseño, frecuencia de uso, duración, población estudiada, etc., lo que dificulta más la obtención de conclusiones consistentes. Probablemente, el estudio de mayor relevancia clínica ha sido publicado recientemente. En él se demuestra un claro beneficio del uso cada 4 semanas del CGMS en gestantes con diabetes (tipo 1 y tipo 2) en cuanto a reducción de la HbA_{1c} y menor incidencia de macrosomía⁴. No obstante, su efecto sobre la presencia de hipoglucemias no demostró un beneficio significativo y, además, se observó una tendencia a un mayor número de cesáreas y de recién nacidos de bajo peso para la edad gestacional en el grupo experimental⁴.

Sistemas de lectura en tiempo real

Se han publicado cuatro estudios aleatorizados que, sucesivamente, han aportado las siguientes conclusiones: a) los sensores de glucosa en tiempo real pueden mejorar los niveles de HbA_{1c} en niños y adultos con mal control glucémico⁵, ya que consiguen un descenso de las concentraciones de HbA_{1c} cuando su uso es igual o superior a 3-4 días por semana⁶; b) pueden disminuir los tiempos en hiperglucemia (23%) e hipoglucemia (21%), así como las hipoglucemias nocturnas (38%)⁷, y c) en la mayor serie publicada realizada en pacientes con un control metabólico subóptimo, se ha comunicado un descenso de la HbA_{1c} del 0,5% en adultos (>24 años), que, sin embargo, no se observó en niños, adolescentes ni adultos menores de 24 años⁸. En este estudio se utilizaron sistemas en tiempo real de tres industrias diferentes (Medtronic, Abbott y DexCom), en un total de 322 pacientes distribuidos en 10 centros y a los que se administró insulino terapia tanto en múltiples dosis como en infusión subcutánea continua de insulina (ISCI). No hubo diferencias en el número de hipoglucemias graves.

Posibles usos de los sistemas de monitorización continua de glucosa (SMCG)

Existen situaciones clínicas en las que los SMCG pueden aportar información valiosa para confirmar un diagnóstico de sospecha, o bien servir de ayuda en el ajuste terapéutico. En este documento hemos optado por enumerar las situaciones clínicas en las que el empleo de los SMCG puede tener un especial interés, puesto que todo paciente con diabetes en algún momento de su proceso podría ser subsidiario de valoración de una monitorización continua de su glucosa intersticial (tabla 1).

Recientemente, en sus recomendaciones anuales, la American Diabetes Association (ADA) establece las siguientes afirmaciones: a) la monitorización continua de glucosa, junto con el tratamiento insulínico intensivo, puede ser una herramienta útil para reducir aún más la HbA_{1c} en pacientes adultos seleccionados (>25 años) con diabetes tipo 1 (nivel de evidencia A); b) aunque la evidencia de descenso de la HbA_{1c} es menor en niños, adolescentes y adultos jóvenes con diabetes, los SMCG pueden ser también útiles en estos pacientes, y sus beneficios se correlacionan con el grado de utilización de los sistemas (nivel de evidencia C), y c) los SMCG pueden

Tabla 1. Situaciones clínicas y experimentales en las que los sistemas de monitorización continua de glucosa presentan especial interés

1. Confirmación diagnóstica y manejo de hipoglucemias:

- Hipoglucemias desapercibidas
- Hipoglucemias nocturnas
- Hipoglucemias en el paciente no diabético

2. Ajustes terapéuticos en pacientes que no alcanzan los objetivos de control glucémico:

- Discrepancias entre la hemoglobina glicada (HbA_{1c}) y los valores de glucemia capilar
- Ayuda en la toma de decisiones terapéuticas
- Diabetes pregestacional
 - Preparación de la gestación
 - Gestación en curso

3. Como herramienta de educación terapéutica:

- Impacto de ingestas adicionales sobre el perfil glucémico
- Práctica de ejercicio físico
- Situaciones intercurrentes

4. Diabetes y hospitalización:

- Unidades de tratamiento de pacientes críticos y/o coronarios
- Trasplantes de tejido pancreático

5. En investigación clínica:

- Estudio de la variabilidad del perfil glucémico
- Comparación del efecto sobre la glucemia de varias intervenciones terapéuticas (fármacos, programas educativos, etc.)
- Experimentación en sistemas de asa cerrada

suponer una herramienta complementaria en pacientes con hipoglucemias desapercibidas y/o frecuentes episodios de hipoglucemia (nivel de evidencia E)⁹.

Conclusiones

Los sistemas de monitorización de glucosa en tejido subcutáneo ofrecen la posibilidad de una valoración continua y dinámica de los niveles de glucosa intersticial. Aun tratándose de sistemas menos precisos que los medidores de glucemia capilar, han demostrado ciertos beneficios en la mejora del control glucémico (HbA_{1c}) y la disminución de la variabilidad glucémica en pacientes con diabetes tipo 1 en tratamiento intensivo. Con la evidencia científica actual, se prevén mejores resultados clíni-

cos de los sistemas de monitorización de glucosa en tiempo real en pacientes motivados, adultos y que hayan recibido una correcta educación diabetológica para la utilización de estos sistemas, a fin de evitar actuaciones inapropiadas en momentos de discrepancia con los valores de glucemia capilar medidos simultáneamente.

Todavía son necesarios estudios clínicos metodológicamente bien planteados para valorar el impacto de estos sistemas sobre el grado de control (HbA_{1c}) y otras variables metabólicas, como la frecuencia de hipoglucemias, la variabilidad glucémica, el tiempo de exposición a las hiperglucemias, etc., sobre la percepción de la calidad de vida, que nos permitan realizar aproximaciones a su coste-efectividad y mejorar los conocimientos sobre el espectro de posibles indicaciones clínicas. ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

M. Ruiz de Adana ha recibido honorarios por charlas y/o consultoría de Abbott, Lilly, Medtronic, Roche, Novalab, Grupo Ars XXI de Comunicación y Servier, y ha participado en ensayos clínicos financiados total o parcialmente por GSK, Novartis, Pfizer y Sanofi-Aventis. M. Rigla ha participado en ensayos clínicos financiados total o parcialmente por Novo Nordisk, Pfizer y Sanofi-Aventis.

Bibliografía

1. Clarke WJ, Anderson L, Farhy L, Breton M, Gonder-Frederick L, Cox D, et al. Evaluating the clinical accuracy of two continuous glucose sensors using continuous glucose-error grid analysis. *Diabetes Care*. 2005;28:2412-7.
2. Kovatchev B, Anderson S, Heinemann L, Clarke W. Comparison of the numerical and clinical accuracy of four continuous glucose monitors. *Diabetes Care*. 2008;31:1160-4.
3. Reach G. Continuous glucose monitoring and diabetes health outcomes: a critical appraisal. *Diabetes Technol Ther*. 2008;10:69-80.
4. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, Kelly S, Duffield K, Fowler D, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ*. 2008;337:a1680.
5. 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;29:2730-2.
6. 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.
7. Garg S, Zisser H, Schwartz S, Bailey T, Kaplan R, Ellis S, et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2006;29:44-50.
8. The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. *N Engl J Med*. 2008;359:1464-76.
9. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2009. *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl 1):S3-S5.