

## Artículos originales seleccionados y analizados por expertos

R. Barrio Castellanos

Unidad de Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

**Harris DL, Battin MR, Weston PJ, Harding JE**

### Continuous glucose monitoring in newborn babies at risk of hypoglycemia

J Pediatr. 2010 Mar 23 [Epub ahead of print]

La hipoglucemia (HG) es un problema muy frecuente en el periodo neonatal<sup>1,2</sup>, que conlleva riesgo de secuelas neurológicas<sup>3</sup>. Su frecuencia podría estar mal estimada debido, por una parte, a la falta de consenso sobre la definición analítica de HG en el recién nacido (RN)<sup>4</sup> y, por otra, a la dificultad técnica de la medición de la glucemia en los rangos más bajos. El *gold standard* consiste en determinar la glucosa plasmática por métodos enzimáticos en el laboratorio, pero esto requiere múltiples extracciones. En los neonatos con riesgo incrementado de HG, ésta se mide habitualmente de manera intermitente y en sangre capilar. Aunque la correlación de los niveles de glucosa –determinados mediante glucemia capilar o monitorización continua de glucosa intersticial (MCGI)– con los resultados del laboratorio es aceptable, en los rangos inferiores esta correlación no es tan buena<sup>5,6</sup>.

En la actualidad existen dos tipos de métodos de determinación continua de glucosa: el método «ciego» o retrospectivo y el «abierto» o prospectivo (que permite la visión continuada de la glucosa en tiempo real)<sup>7,8</sup>. Determinados cambios introducidos en el algoritmo de calibración de algunos de estos sistemas (Paradigm Veo®, Medtronic, Northridge, California, Estados Unidos) han mejorado la sensibilidad en rangos hipoglucémicos<sup>9</sup>. Ya en 2005, Beardsall et al.<sup>10</sup>, en su estudio de MCGI con un sistema «ciego» CGMS (MiniMed®, Medtronic, Northridge, California, Estados Unidos) realizado en 16 RN de <1.500 g, demostraron que esta tecnología podía ser aplicada en el periodo neonatal, incluso en prematuros. Posteriormente Iglesias et al.<sup>11</sup>, en una población más amplia de 38 RN, también de bajo peso ( $\leq 1.500$  g y  $\leq 32$  semanas de gestación), confirmaron esta aplicabilidad y encontraron una frecuencia de HG (definidas como glucemias

Fecha de recepción: 17 de mayo de 2010

Fecha de aceptación: 20 de mayo de 2010

#### Correspondencia:

Raquel Barrio Castellanos. Unidad de Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Ctra. de Colmenar Viejo, km 9,100. 28034 Madrid.  
Correo electrónico: rbarrio.hrc@salud.madrid.org

#### Lista de acrónimos citados en el texto:

CGMS: *continuous glucose monitoring system*; DM1: diabetes tipo 1; HG: hipoglucemia; ISCI: infusión subcutánea continua de insulina; MCGI: monitorización continua de glucosa intersticial; MDI: múltiples dosis de insulina; RN: recién nacido.

<40 mg/dL) del 36,8%, con una duración media de éstas de 2,45 ± 2,3 horas.

En el artículo que se valora, Harris et al.<sup>12</sup> realizaron un estudio observacional prospectivo de HG en 120 RN de >32 semanas de gestación ingresados en la UCI, mediante la determinación intermitente de glucemia capilar, comparándola con un sistema «ciego» de MCGI (CGMS® System Gold™, Medtronic, Northridge, California, Estados Unidos). Los RN fueron monitoreados desde las primeras horas de vida hasta que desapareció el riesgo de HG, o en su defecto hasta los 7 días (tiempo medio 80 horas), definiéndose las HG por debajo de 47 mg/dL (2,6 mmol/L). Estos autores encontraron una buena correlación entre glucosa sanguínea e intersticial. Detectaron HG en el 32% mediante determinación sanguínea y en el 44% con MCGI, y constataron que el 81% de los episodios de HG no se detectaban con mediciones sanguíneas. En 107 episodios de HG evidenciados en 34 niños la duración fue superior a 30 minutos. Además, señalaron que la incidencia de niveles bajos de glucemia fue similar en niños con diferentes factores de riesgo, pero no mostraron los datos.

Este estudio<sup>12</sup>, además de mostrar que la MCGI con CGMS® System Gold™ fue segura y bien tolerada en un grupo mayor de pacientes y en todo tipo de recién nacidos, demuestra que dicha monitorización puede prolongarse con el mismo sensor hasta 7 días, lo que permite reducir el gasto y las molestias al paciente. El trabajo también evidencia que los episodios de HG fueron frecuentes y recurrentes, también en RN >32 semanas de gestación. Un punto débil del estudio es que se incluyó una población muy heterogénea, lo que dificulta la valoración del riesgo de HG, pues éste puede variar según el peso, la edad gestacional y la existencia de determinadas patologías neonatales.

En relación con trabajos similares previos<sup>10,11</sup>, Harris et al. encontraron una mejor correlación entre la glucosa intersticial y la glucosa capilar. Aunque existen algunos estudios en animales<sup>13</sup> y personas adultas<sup>14</sup> que sugieren la precisión de los métodos de MCGI en los rangos bajos, esta precisión sigue estando cuestionada<sup>15</sup>, lo que podría condicionar una sobreestimación de la hipoglucemia. Estas dudas razonables deberían ser resueltas con nuevos estudios prospectivos utilizando ya las nuevas tecnologías de MCGI en tiempo real, más sensibles<sup>9</sup>, que además permitirían un diagnóstico y tratamiento más precoz de las hipoglucemias.

Es evidente que las alteraciones de la homeostasis de la glucosa son clínicamente relevantes en el periodo neonatal. Sin embargo, quedaría por definir de manera precisa su significación patológica ulterior, para lo cual son esenciales el seguimiento y la valoración evolutiva del desarrollo neurocognitivo de los niños con HG neonatal. ■

## Bibliografía

- Stanley CA, Baker L. The causes of neonatal hypoglycemia. *N Engl J Med.* 1999;340:1200-1.
- Ward Platt M, Deshpande S. Metabolic adaptation at birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005;10:341-50.
- Menni F, De Lonlay P, Sevin C, Touati G, Peigné C, Barbier V, et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics.* 2001;107:476-9.
- Hay WW Jr, Raju TN, Higgins RD, Kahan SC, Devaskar SU. Knowledge gaps and research needs for understanding and treating neonatal hypoglycemia: workshop report from Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. *J Pediatr.* 2009;155:612-7.
- Ho HT, Yeung WKY, Young BWY. Evaluation of "point of care" devices in the measurement of low glucose in neonatal practice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89:F356-9.
- Rosenthal M, Ugele B, Lipowsky G, Küster H. The Accutren sensor glucose analyzer may not be adequate in bedside testing for neonatal hypoglycemia. *Eur J Pediatr.* 2006;165:99-103.
- Cengiz E, Tamborlane WV. A tale of two compartments: interstitial versus blood glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11 Suppl 1:S11-6.
- Piper HG, Alexander JL, Shukla A, Pigula F, Costello JM, Laussen PC, et al. Real-time continuous glucose monitoring in pediatric patients during and after cardiac surgery. *Pediatrics.* 2006;118:1176-84.
- Keenan DB, Cartaya R, Mastrototaro JJ. Accuracy of a new real-time continuous glucose monitoring algorithm. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4:111-8.
- Beardsall K, Ogilvy-Stuart AL, Ahluwalia J, Thompson M, Dunger DB. The continuous glucose monitoring sensor in neonatal intensive care. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:F307-10.
- Iglesias I, Thió M, Pociello N, Morillo A, Iriondo M, Krauel X. Continuous glucose monitoring in infants of very low birth weight. *Neonatology.* 2009;95:217-23.
- Harris DL, Battin MR, Weston PJ, Harding JE. Continuous glucose monitoring in newborn babies at risk of hypoglycemia. *J Pediatr.* 2010 Mar 23 [Epub ahead of print].
- Harris D, Battin M, Williams C, Weston P, Hardin J. Cost-side electroencephalography and interstitial glucose monitoring during insulin-induced hypoglycemia in newborn lambs. *Neonatology.* 2009;95:271-8.
- Conrad S, Mastrototaro J, Gitelman S. The use of continuous glucose monitoring system in hypoglycemic disorders. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17:281-8.
- 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.

**Sulmont V, Souchon PF, Gouillard-Darnaud C, Fartura A, Salmon-Musial AS, Lambrecht E, Mauran P, Abely M**

## Metabolic control in children with diabetes mellitus who are younger than 6 years at diagnosis: continuous subcutaneous insulin infusion as a first line treatment?

*J Pediatr.* 2010 Mar 23 [Epub ahead of print]

La incidencia de diabetes tipo 1 (DM1) en los niños menores de 5 años se ha incrementado de manera ostensible en las últimas décadas, y las predicciones señalan que esta incidencia duplicará su número para el año 2020<sup>1</sup>. Los beneficios del buen control glucémico han sido claramente demostrados<sup>2</sup>, por lo que es un reto conseguirlo también en este grupo de edad, sin incrementar el riesgo de hi-

poglucemia grave (HG), que es más frecuente y tiene un mayor impacto en los niños más pequeños<sup>3</sup>. En la actualidad está bien establecida la seguridad y eficacia del tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) en adultos, adolescentes y escolares<sup>4</sup>. Su utilización en los niños más pequeños se ha ampliado en la última década<sup>5-7</sup>, también con buenos resultados<sup>8-11</sup>. En general faltan estudios aleatorizados en niños pequeños, y los que existen cuentan con un número de pacientes reducido y un seguimiento corto. La utilización de la ISCI desde el diagnóstico de la diabetes en los preescolares está menos extendida, aunque ha ido aumentando en algunos países y ha demostrado también ser eficaz y segura, con disminución del riesgo de HG<sup>12</sup>.

El objetivo del estudio de Sulmont et al.<sup>13</sup> fue comparar el tratamiento con múltiples dosis de insulina (MDI) frente a la ISCI desde el diagnóstico, en una población pediátrica preescolar, y ver su impacto sobre las HG y la evolución a largo plazo. Se trata de un estudio retrospectivo de una cohorte de 66 niños con DM1 diagnosticados antes de los 6 años en los que se valoró, a largo plazo, el control metabólico (media de la HbA<sub>1c</sub> capilar, DCA 2000 de Bayer) y la satisfacción familiar tras un seguimiento superior a 5 años. De la cohorte global, 34 niños fueron tratados inicialmente con MDI (grupo A), la mayoría sin análogos de insulina, de los que 31 pasaron posteriormente a ISCI por diversos motivos (tiempo medio de evolución  $3,9 \pm 3,3$  años); los otros 32 niños fueron tratados con ISCI desde el inicio de la terapia (grupo B), algunos inicialmente con insulina regular y el resto con análogos de acción rápida. Entre los dos grupos sólo existía diferencia significativa en la duración de la diabetes, que era superior en el grupo A. Globalmente abandonaron la ISCI el 9,1% de los niños. Los niveles de HbA<sub>1c</sub> fueron significativamente más bajos en el grupo B durante los 8 años de seguimiento. Un aspecto destacable es que la HbA<sub>1c</sub> se elevó de manera continua en el grupo A mientras los pacientes fueron tratados con MDI, mientras que en el grupo B permaneció estable. Dentro del grupo A, los que pasaron a ISCI (frente a los que mantuvieron las MDI) tuvieron una HbA<sub>1c</sub> significativamente inferior durante los 4 años de seguimiento. En el total de los pacientes tratados con ISCI, la frecuencia de HG fue también inferior en este grupo frente al tratado inicialmente con MDI, como ya se había evidenciado en otros estudios. En parte, esta disminución puede estar también en relación con el tipo de insulina utilizada, que fue de análogos de acción rápida en la ISCI, frente a insulina NPH en las MDI. No se encontró diferencia significativa en la incidencia de cetoacidosis entre los dos grupos.

Los puntos débiles del estudio incluyen no ser un estudio aleatorizado y comparar dos poblaciones heterogéneas, diagnosticadas en distintos períodos, lo que posiblemente conlleva diferentes pautas educativas y de exigencia de control glucémico. Además, existe heterogeneidad en el tipo de insulina utilizada, insulina humana frente a análogos de insulina con un perfil más fisiológico, como ya se ha mencionado. El grupo con MDI tenía mayor tiempo de evolución, lo que en general dificulta el control glucémico.

En conclusión, y con respecto a estudios similares previos<sup>3,8-12,14</sup>, Sulmont et al.<sup>13</sup> corroboran que el tratamiento con ISCI es una