



Dra. Esmeralda Colino Alcol

Unidad de Diabetes Pediátrica
Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid



Necesidad de contar con sistemas de Monitorización Continua de Glucosa óptimos en neonatos y lactantes

La monitorización continua de glucosa (MCG) ha demostrado un claro beneficio en el control clínico de la diabetes en todas las etapas de la vida, aumentando el tiempo en rango óptimo de glucosa y disminuyendo el número de excursiones glucémicas, fundamentalmente la hipoglucemia.

Recientemente, las nuevas guías NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) recomiendan el uso de MCG en adultos y niños con diabetes con riesgo de hipoglucemia. Sin embargo, a pesar del riesgo tan elevado de hiperglucemia e hipoglucemia en el periodo neonatal no disponemos de dispositivos específicos para esta población tan vulnerable.

En este artículo trataremos de describir y analizar las necesidades específicas de este grupo de edad, así como por qué los dispositivos actuales deben ser mejorados.

La hipoglucemia y la hiperglucemia son frecuentes en el periodo neonatal, sin embargo, su diagnóstico y tratamiento sigue siendo un reto. Las mediciones de glucosa capilar sólo permiten obtener determinaciones de glucemia aisladas dejando largos periodos de tiempo en el que los valores de glucosa son desconocidos. En contraste, otros valores como la saturación de oxígeno, la frecuencia cardíaca o la tensión arterial se monitorizan continuamente lo que permite actuar para prevenir las fluctuaciones. Es de sobra conocido que las amplias variaciones en los valores de glucosa pueden afectar a largo plazo, fundamentalmente, a nivel neurocognitivo.

Por tanto, nos hacemos la siguiente pregunta, *¿debería ser la glucosa una constante más a monitorizar continuamente en determinadas situaciones en el periodo neonatal?*

La MCG es ampliamente utilizada en personas con diabetes, mujeres embarazadas, incluso hay estudios en unidades de cuidados intensivos de adultos que han demostrado su beneficio al reducir, fundamentalmente, la hipoglucemia. No obstante, durante el periodo neonatal la MCG sigue siendo muy limitada, debido sobre todo a que, a pesar de los grandes avances que se han producido en los últimos años en este tipo de tecnología, los dispositivos actuales no están diseñados para los neonatos, incluyendo tres problemas principales: dificultades en la inserción, falta de precisión en la hipoglucemia y en la hiperglucemia extrema y complejidad en la interpretación de los datos.

BREVE RECORDATORIO DE LA MCG

La MCG consiste en la determinación de la glucosa en líquido intersticial mediante un sensor insertado en tejido subcutáneo que realiza mediciones de glucosa, y estas son enviadas a través de un transmisor (que puede estar acoplado al sensor o ser una pieza única) al receptor. Clásicamente, los sistemas de MCG precisaban calibraciones con determinaciones de glucemia. La MCG ha experimentado un avance muy significativo en los últimos años permitiendo obtener lecturas cada vez más precisas, con sistemas cada vez más pequeños y cómodos, sin precisar calibraciones.

Situaciones en el periodo neonatal en el que la MCG podría ser beneficiosa:

■ Prematuridad

- El neonato pretérmino es especialmente susceptible a las hipoglucemias debido a la inmadurez de la gluconeogé-

nesis y cetogénesis, así como a las hiperglucemias por alteraciones de la respuesta insulínica durante los primeros días de vida.

Los altos requerimientos de glucosa y oxígeno cerebrales contribuyen a una alta vulnerabilidad del tejido neuronal a ser dañado, tanto por las hiperglucemias como fundamentalmente por las hipoglucemias. Sin embargo, a pesar de tener cada vez más evidencia del efecto deletéreo de las alteraciones glucémicas en el desarrollo cerebral, no disponemos de unas recomendaciones claras en cuanto a la MCG en el neonato prematuro. Por esta razón, en el año 2021 se realizó una revisión Cochrane (*red mundial de científicos, investigadores y pacientes, que colaboran para producir revisiones sistemáticas con evidencia científica*) para valorar si la MCG pudiera disminuir la morbimortalidad en el niño pretérmino. En los últimos años se han publicado múltiples estudios, pero sólo cuatro de ellos cumplían los requisitos que exige este organismo para ser analizados. Thomson publicó un estudio en el año 2019 en 20 recién nacidos (RN) pretérminos, todos con peso inferior a 1200 gr al nacimiento, objetivándose una diferencia del tiempo de glucosa en rango del 18% (59% en el grupo de RN seguidos con controles de glucemia capilar vs 77% en el grupo seguido con MCG), sin aparentes problemas cutáneos ni infecciosos en la zona de inserción del sensor de glucosa tras llevarlo una media de 6 días. Beardsall en su estudio publicado en el año 2021, en el que incluye 155 RN prematuros de menos de 1200 gr, concluye que el grupo de pacientes con MCG está más tiempo con valores de glucosa en rango, con menos hipo e hiperglucemias. Se desconoce si este aumento del tiempo en rango adecuado de glucosa tiene implicación clínica, es decir, si supondrá una mejoría del desarrollo neurocognitivo, o una disminución de la morbimortalidad neonatal, por lo que finalmente la revisión realizada por la *Cochrane concluye que hoy en día no hay suficiente evidencia científica como para poder hacer una recomendación clara en cuanto al uso de la MCG en los neonatos pretérminos.*

- Nava y cols. realizan una revisión sistemática en el año 2021 sobre la precisión de los sensores de glucosa en población neonatal incluyendo 13 estudios, concluyendo que *la MCG tiene una alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de las hiperglucemias, pero que la sensibilidad en el diagnóstico de las hipoglucemias es baja.*

■ Hipoglucemia prolongada e hiperinsulinismo

- Un pequeño porcentaje de RN pueden tener hipoglucemia persistente que puede durar varias semanas. Generalmente estas alteraciones del control de la glucosa se asocian a crecimiento intrauterino retardado o a un hiperinsulinismo congénito. En estos pacientes es fundamental un adecuado control de la glucemia ya que el riesgo de hipoglucemia grave es muy elevado, así como las posibles secuelas neurológicas asociadas. Estos neonatos requieren normalmente la realización de múltiples controles de glucosa capilar. En el año 2022, Win y cols. publican los resultados de »

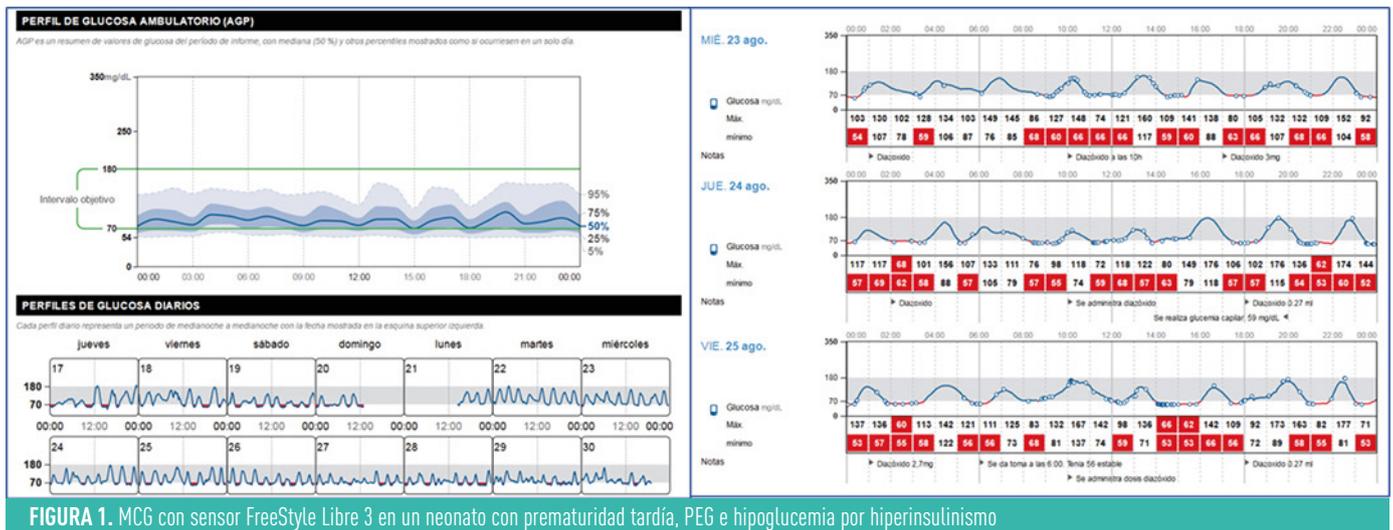


FIGURA 1. MCG con sensor FreeStyle Libre 3 en un neonato con prematuridad tardía, PEG e hipoglucemia por hiperinsulinismo

un trabajo realizado en 14 RN con hipoglucemia persistente utilizando la MCG, en el que describen la alta variabilidad glucémica que tienen estos neonatos, lo que hace que el manejo con sólo glucemias capilares sea muy difícil. Además, la propia variabilidad glucémica disminuye de forma significativa la precisión de la MCG. De hecho, en este estudio *señalan de nuevo la poca sensibilidad de la MCG en las hipoglucemias.*

En la **figura 1** se puede observar la MCG de un neonato con hipoglucemia persistente. Muchas de las hipoglucemias que se detectaron con el sensor no fueron reales al hacer la comprobación capilar, lo que lleva a una disminución de la confianza del equipo sanitario en el sistema. En este caso es muy importante insistir en que la MCG además de un valor puntual del valor de glucosa nos aporta más información en forma de flechas de tendencia y gráficos temporales a los que deberíamos otorgar mayor relevancia a la hora de interpretar los datos.

■ Diabetes neonatal.

Al igual que en cualquier otro momento de la infancia, las recomendaciones actuales no dudan de la necesidad de la MCG en la diabetes neonatal. Además, muchos de estos niños están tratados con sistemas de infusión continua de insulina, en algunos casos con sistemas

de parada en predicción de hipoglucemia con utilidad ya demostrada.

■ Pretérmino tardío y otros neonatos con riesgo de hipoglucemia.

Actualmente se están realizando varios estudios en este campo. Los hijos de madre con diabetes son claramente niños con riesgo de hipoglucemia fundamentalmente durante las primeras horas de vida. *¿Merecerá la pena poner un MCG a estos niños los primeros días?* Actualmente, esto supone un problema ya que la precisión de los sistemas de MCG durante las primeras 24 horas es baja. Se necesitan más estudios y una clara mejora en los sensores con una mayor exactitud durante las primeras horas tras su inserción.

■ Otras posibles situaciones en las que podría ser útil la MCG: Encefalopatía hipóxico-isquémica, perioperatorio inmediato y transición de nutrición parenteral a enteral.

LIMITACIONES DE LA MCG

Algunas ya se han comentado previamente. Las más relevantes son las siguientes:

■ Problemas de inserción del sensor de glucosa.

El escaso tejido subcutáneo, tan disminuido en el neonato, dificulta la inserción del sensor. Las medidas de los filamentos de los sensores varían

entre 4 y 13 mm. Normalmente todos los sensores tienen un insertador para poder realizar el procedimiento más seguro y rápido, y menos doloroso. En algunos casos no se podrá utilizar el insertador y habrá que realizarlo manualmente, de manera que la introducción del filamento no sea completamente perpendicular a la piel y así la inserción no sea tan profunda. Hoy en día se recomienda realizar una ecografía para valorar la profundidad del tejido subcutáneo.

■ Falta de precisión en hipoglucemia.

La precisión de los sensores se valora mediante el MARD (Mean Absolute Relative Difference) que mide la diferencia entre la determinación capilar y la lectura del sensor. El MARD de los sensores actuales suele ser <10%, sin embargo, en estudios neonatales se han publicado MARD más elevados, entre 8,7%-18%. Esta diferencia también aumenta si los valores de glucosa se encuentran fuera del rango de 70 a 180 mg/dl, perdiendo, por lo tanto, precisión en caso de hipoglucemia. Otro problema añadido es que el rango de lectura de los sensores oscila entre 40-400 mg/dl, lo que conlleva que no sea posible medir con exactitud valores por debajo de 40 mg/dl.

Las principales características de los sensores más utilizados actualmente están reflejadas en la **tabla 1**.

TABLA 1. Sistemas de MCG disponibles actualmente en España y algunas de sus características. FS: Freestyle, DG7: Dexcom G7

	FS LIBRE2	FS LIBRE3	GUARDIAN 4	DEXCOM ONE/G6
RANGO DE LECTURA	40-500 mg/dl	40-500 mg/dl	40-400 mg/dl	40-400 mg/dl
MARD	9,7% (6-17 años)	8,6% (6-17 años)	9,54%	7,7-9%
PERIODO DE CALENTAMIENTO	1 hora	1 hora	2 horas	2 horas
CALIBRACIONES	No	No	No obligatoria, se recomienda a las 2h de iniciar el sensor	No
DIMENSIONES	35 mm diámetro 5 mm grosor Longitud filamento 4 mm	21 mm diámetro 2,9 mm grosor Longitud filamento 4 mm	3,8x6,7x5,2 cm Longitud filamento 8 mm	6,8x4,2x0,85 cm Longitud filamento 12,7 mm (DG7 5,7 mm)
APROBADO SU USO	> 4 años	> 4 años	> 7 años	> 2 años
DURACIÓN	14 días	14 días	7 días	10 días

» ■ Interpretación de los datos.

Ya se ha referido previamente que los sensores hacen sus lecturas de glucosa en el tejido intersticial y las glucemias capilares en sangre. Existe un decalaje fisiológico en ambas determinaciones que depende de diferentes factores como el propio valor de glucosa, la permeabilidad del tejido, el flujo sanguíneo y la cantidad de glucagón e insulina circulantes. El momento de las calibraciones también puede afectar a las lecturas, ya que estas se deben realizar con valores estables y dentro de un rango adecuado (preferiblemente 70-180 mg/dl). Este problema se ha ido minimizando ya que cada vez son más los sensores que no necesitan calibración.

Y finalmente volvemos a comentar la falta de sensibilidad de los sensores en hipoglucemia descrita en el estu-

dio de Nava y cols. Todo esto conlleva a que en ocasiones la interpretación de los datos no sea fácil, por ello, no nos podemos basar únicamente en el valor puntual de glucosa si no que, en este caso, los profesionales sanitarios debemos saber interpretar otros datos como las flechas de tendencias o los gráficos temporales.

En conclusión y para finalizar vuelvo a enfatizar:

- La vulnerabilidad del neonato a la hipoglucemia, a la hiperglucemia y a las fluctuaciones glucémicas.
- Los pacientes que más se beneficiarían de una MCG adecuada son los pretérminos con disglucemia, los casos de hipoglucemia persistente y aquellos que precisan tratamiento con insulina.

Desgraciadamente los sistemas de MCG actuales ofrecen muchas limitaciones, no están diseñados y ni siquiera está aprobado su uso para el periodo neonatal. A pesar de ello, diversos estudios han demostrado su beneficio, ya que se pueden utilizar como terapia coadyuvante a la determinación capilar y el aprendizaje por parte del personal sanitario de la correcta interpretación de los datos podría aumentar aún más ese beneficio.

La necesidad de una mejoría en el diseño y la adecuación de la MCG a las características de este grupo etario es indiscutible. Esperamos que, en un futuro no muy lejano, podamos ver en los monitores de las UCIs neonatales, junto a la saturación de oxígeno o la frecuencia cardíaca, los valores de la monitorización continua de glucosa. **D**

REFERENCIAS

- McKinlay CJD, Alsweller JM, Anstice NS, Burakevych N, Chakraborty A, Chase JG, et al. Association of neonatal glycemia with neurodevelopmental outcomes at 4.5 years. *JAMA Pediatr.* 2017;171:972-83. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.1579
- Beardsall K. There Is a Clinical Need for the Development of Continuous Glucose Monitoring Sensors Optimized for the Neonate and Infant. *Diabetes Technol & Ther* 2023;25:445-446. doi:10.1089/dia.2022.0560.
- Nally LM, Bondy N, Doiev J, Buckingham BA, Wilson DM. A feasibility study to detect neonatal hypo-glycemia in infants of diabetic mothers using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol & Ther.* 2019;21:170-6. doi: 10.1089/dia.2018.0337
- Kalogeropoulou M, Iglesias-Platas I, Beardsall K. Should continuous glucose monitoring be used to manage neonates at risk of hypoglycemia? *Front. Pediatr.* 2023; 21: 11 - 2023. doi.org/10.3389/fped.2023.1115228
- Nava C, Modiano, Hedenmalm A, Borys F et al. Accuracy of continuous glucose monitoring in pre-term infants: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2020;10:e045335. doi:10.1136/bmjopen-2020-045335
- Galderisi A, Trevisanuto D, Russo C, Hall R, Bruschetti. Continuous glucose monitoring for the pre-vention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 12. Art No. <CD013309. doi:10.1002/14651858.CD013309.pub3.
- Beardsall K et al. Real-time continuous glucose monitoring in preterm infants (REACT): an international, open label, randomized controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5:265-273. doi:10.1016/S2352-4642(20)30367-9
- Kalogeropoulou M-S, Iglesias-Platas I and Beardsall K (2023) Should continuous glucose monitoring be used to manage neonates at risk of hypoglycaemia? *Front. Pediatr.* 2023;11:1115228. doi:10.3389/fped.2023.1115228
- Chisnoiu T, Balasa AL, Mihai L, et al. Continuous Glucose Monitoring in Transient Neonatal Diabetes Mellitus-2 Case Reports and Literature Review. *Diagnostics (Basel)* 2023;13(13):2271. doi:10.3390/diagnostics13132271.
- Thomson L, Elleri D, Bond S, Howlett J, Dunger DB, Beardsall K. Targeting glucose control in preterm infants: pilot studies of continuous glucose monitoring. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104:F353-F359. doi: 10.1136/archdischild-2018-314814.