



AVANCES EN DIABETOLOGÍA

www.elsevier.es/avdiabetol



PARA EL DEBATE

Monitorización continua de la glucosa en tiempo real. Indicaciones clínicas probadas

Real-time continuous glucose monitoring: proven clinical indications

Fernando Gómez Peralta^{a,*} y Cristina Abreu Padín^b

^a Sección de Endocrinología y Nutrición, Complejo Asistencial de Ávila, Ávila, España

^b Unidad de Endocrinología y Nutrición, Complejo Asistencial de Segovia, España

Recibido el 28 de junio de 2011; aceptado el 6 de octubre de 2011

Disponible en Internet el 28 de enero de 2012

Introducción

Desde los primeros años de este siglo los sistemas de monitorización continua de glucosa (MCG) se han introducido en nuestra práctica clínica. Esta herramienta no solo ha mejorado las posibilidades de alcanzar un control efectivo a personas con diabetes mellitus (DM), sino que nos ha permitido a los profesionales dedicados al manejo de la DM avanzar en el conocimiento de las fluctuaciones de la glucemia que antes solo sospechábamos. Nos ha dado información valiosa sobre los efectos reales de recursos terapéuticos y tratamientos complejos como la infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) o los nuevos análogos de insulina.

Desde la aparición en el mercado de los primeros modelos, el progreso técnico de los mismos ha sido continuo. En la actualidad aportan información de glucosa en tiempo real (MCGtr), utilizan conexión inalámbrica y han aumentado notablemente la precisión de medida y la duración de los sensores subcutáneos¹.

Sin embargo, se trata de sistemas con cierta complejidad técnica que aportan información fiable, pero que requiere destreza y motivación para emplearla adecuadamente y, sobre todo, suponen un considerable coste adicional.

En el momento en que tenemos que establecer una estrategia coste-efectiva para el uso de este tipo de nuevas tecnologías es fundamental definir quiénes son los pacientes candidatos y las indicaciones en los que proporcionarían una mejora del control glucémico comparado con las medidas de control habituales².

Las aplicaciones exclusivamente dirigidas a la investigación deben considerarse de otra manera. La MCGtr tiene en este campo una utilidad indiscutible pero no puede confundirse con las indicaciones clínicas probadas.

Poblaciones incluidas en ensayos clínicos y estrategias de uso de MCGtr: posibles indicaciones

Monitorización continua de glucosa en tiempo real en diabetes mellitus tipo 1

Como es lógico, la mayoría de los estudios de eficacia con MCGtr se han diseñado y realizado en pacientes con DM tipo 1 (DM1) (tabla 1)^{3–15}. De hecho, la mayoría de los sujetos reclutados ya usaban tratamiento con ISCI o lo iniciaron junto con la MCGtr en el momento de la aleatorización. Esta estrategia, además de suponer una dificultad para asignar el efecto en exclusiva a la MCGtr, hace discutible generalizar sus efectos a cualquier paciente con DM1 independientemente de su modalidad de tratamiento¹⁶. En el estudio

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fgomezperalta@gmail.com
(F. Gómez Peralta).

Tabla 1 Estudios aleatorizados con monitorización continua de glucosa en tiempo real (sistemas actualmente en uso)

Referencia	Comparación	N	Pacientes incluidos	Duración	Objetivos	Resultados principales	Otros resultados
Garg ³ 2006	MCGtr vs AAGC	86	69 DM1 y 17 DM2 Adultos 43 MDI/43 ISCI	14 días	Tiempo en euglucemia	Incremento de tiempo en euglucemia: 22,6% Decremento de tiempo en hipoglucemia: 33,3% Decremento de tiempo en hiperglucemia: 28,3%	La mejoría en el control es proporcional a la HbA1c basal
«Guard Control» Deiss ⁴ 2006	MCGtr vs AAGC	162	81 niños y 81 adultos con DM1 84 MDI/78 ISCI HbA1c > 8,1%	3 meses	HbA1c	Reducción de 0,6% en HbA1c solo cuando el paciente usa el sensor de forma continua	No diferencias cuando el sensor se usa de forma intermitente
STAR 1 Hirsch ⁵ 2008	MCGtr vs AAGC	146	DM1 (12-72 años) ISCI HbA1c > 7,5%	6 meses	HbA1c Hipoglucemia	No diferencia entre grupos en HbA1c Reducción en AUC en hipoglucemia y en hipoglucemia severa	La diferencia en reducción de HbA1c alcanzó significación estadística con uso superior al 60% del tiempo
JDRF CGM study group ⁶ 2008	MCGtr vs AAGC	322	114 niños (8-14 años); 110 adolescentes (15-24años); 98 adultos (>25 años); DM1. 66 MDI/256 ISCI HbA1c 7-10%	6 meses	HbA1c CGM parameters	Reducción HbA1c 0,5% en adultos únicamente	La mejoría en el control glucémico se correlacionó claramente con el uso del sensor y la edad
Yoo et al. ⁷ 2008	MCGtr vs AAGC	65	Adultos (20-80) DM2 HbA1c 8-10%	3 meses	HbA1c	Cambio HbA1c: MCGtr: 9.1 a 8.0% AAGC: 8.7 a 8.3% (p = 0,0049)	
«ASAPS» O'Connell ⁸ 2009	MCGtr vs AAGC en ISCI	62	13-40 años; DM1 con experiencia y capacidad probada en uso de ISCI HbA1c ≤ 8,5%	3 meses	Tiempo en el rango de euglucemia HbA1c	HbA1c 0,43% menor en usuarios de MCGtr HbA1c 0,5% más baja en el grupo de intervención con uso del sensor ≥ 70% No diferencia en tiempo en el rango	No diferencias en hipoglucemia.
JDRF CGM Study Group ⁹ 2009	MCGtr vs AAGC	129	29 niños (8-14 años); 33 adolescentes (15-24años); 67 adultos (>25 años); DM1. 18 MDI/111 ISCI HbA1c media 7,8%	6 meses	HbA1c Hipoglucemia Tiempo en rango	-0,34% en HbA1c (en aquellos con HbA1c basal > de 7%)	El uso del MCGtr fue descendiendo con el paso del tiempo en todos los grupos de edad. La reducción de HbA1c se produjo a expensas del grupo de adultos

Tabla 1 (Continuación)

Referencia	Comparación	N	Pacientes incluidos	Duración	Objetivos	Resultados principales	Otros resultados
«RealTrend» Raccah ¹⁰ 2009	MCGtr vs AAGC	115	51 niños; 81 adultos MDI HbA1c > 8%	6 meses	HbA1c	HbA1c mejoró en ambos grupos (-0,81% vs -0,57%), sin diferencia estadísticamente significativa entre grupos. En aquellos que usaron el sensor más del 70% del tiempo la diferencia fue mayor (-0,96 vs -0,55).	
ONSET Kordonouri ¹¹ 2010	MCGtr vs AAGC en ISCI	160	niños (1-16) DM1 al diagnóstico	12 meses	HbA1c Péptido C Uso sensor Variabilidad glucémica	HbA1c no fue estadísticamente diferente, aunque menor en grupo de uso regular de MCGtr	Valores de péptido C mayores en pacientes de edad 12-16 años tratados con MCGtr Reducción de variabilidad glucémica.
STAR_3 Bergenstal ¹² 2010	MCGtr + ISCI vs AAGC + MDI	485	156 niños (7-18 años); 329 adultos (19-70 años) DM1 en MDI HbA1c > 7, 4%	12 meses	HbA1c	7,5% en el grupo MCGtr + ISCI vs 8,1% en el AAGC (p < 0,001)	Los pacientes que usan el sensor ≥ 81% del tiempo redujeron HbA1c un 1,2%.
Holzinger ¹³ 2010	MCGtr vs AAGC	124	Adultos en UCI con ventilación mecánica con infusión de insulina iv	72 h	Tiempo con glucosa < 110 mg/dl Media de glucosa Tasa de hipoglucemia < 40	Reducción riesgo absoluto de hipoglucemia severa de 9,9% (NNT 10,1)	No mejoría en variables de control glucémico
Eurythmics Hernandez ¹⁴ 2011	MCGtr + ISCI vs AAGC + MDI	83	Adultos (18-65 años); DM1 HbA1c > 8,2%	6 meses	HbA1c	HbA1c 1,1% menor en el grupo MCGtr + ISCI (reducción 1,23% vs 0,13%) (p < 0,001).	4 hipoglucemias severas en MCGtr + ISCI vs 1 en AAGC + MDI
Battelino ¹⁵ 2011	MCGtr vs AAGC	120	53 niños; 67 adultos MDI (39) ISCI (81) HbA1c < 7,5%	6 meses	Tiempo en hipoglucemia: glucosa < 63 mg/dl	Horas en hipoglucemia con AAGC vs MCGtr: 0,97 vs 0,48 (p = 0,03)	HbA1c en MCGtr -0,27% vs AAGC (p = 0,008) Horas en euglucemia (70-180 mg/dl) MCGtr vs AAGC: 17,6 vs 16,0, (p = 0,009)

AAGC: autoanálisis de glucemia capilar; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA1c: hemoglobina glucosilada; ISCI Infusión subcutánea continua de insulina; iv: intravenosa; MCGtr: monitorización continua de glucosa en tiempo real; MDI: multidosis de insulina; NNT: número necesario a tratar; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

RealTrend sí se diferenció el efecto aislado de la MCGtr cuantificándose una reducción extra de hemoglobina glucosilada (HbA1c) de 0,4%¹⁰. Muy recientemente se ha publicado un estudio comparando el uso de MCGtr en personas con DM1 que utilizan multidosis de insulina (MDI) vs ISCI¹⁷. Los resultados indican que se produjo una reducción (0,3%) de HbA1c en ambos grupos sin diferencias significativas, si bien se trata de un estudio no aleatorizado y de los 60 pacientes que lo iniciaron solo fueron evaluables 34 al final de los 6 meses de estudio, lo que limita mucho la validez de los resultados.

Monitorización continua de glucosa en tiempo real en diabetes mellitus tipo 2

En esta misma revista Rigla et al. han revisado muy recientemente la utilidad de la MCGtr en esta población¹⁸. Tras revisar los escasos estudios aleatorizados que incluyeron personas con DM2^{3,7} y otros estudios con metodología diferente y objetivos más concretos reconocen que: «Aunque las posibilidades teóricas de uso de la MCG en la DM2 son innumerables, por el momento disponemos de muy pocos trabajos que exploren este tema» y que la recomendación para su uso en esta indicación se haría extrapolando resultados obtenidos en DM1.

Monitorización continua de glucosa en tiempo real en embarazo

No conocemos estudios aleatorizados publicados en mujeres gestantes con MCGtr, aunque existen estudios previos con sistemas sin información en tiempo real y otros puntuales que han aportado información interesante sobre el perfil glucémico en el embarazo en mujeres con y sin DM. Hoy en día los datos son casi inexistentes para avalar la indicación clínica en esta población¹⁶.

Monitorización continua de glucosa en tiempo real en pacientes ingresados

En el campo de pacientes ingresados en hospital, el interés se ha centrado especialmente en el uso de la MCGtr para mejorar el ajuste de tratamiento insulínico intensivo en pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Un estudio aleatorizado realizado en este contexto obtuvo una reducción muy discreta del riesgo de hipoglucemia severa (9,9%, número necesario a tratar [NNT]: 10,1) sin mejoría en el control glucémico comparado con control intensivo según algoritmo terapéutico sin MCGtr¹³. Estos resultados además se sitúan en el contexto de los datos recientes que cuestionan seriamente aplicar criterios de control estricto/normoglucemia en UCI.

Terapia con infusión subcutánea continua de insulina

De forma muy interesante parece confirmarse que precisamente el inicio de una terapia con ISCI puede ser una de las indicaciones principales de la MCGtr. Así se mostró en el estudio Eurythmics¹⁴. En este estudio multicéntrico se obtuvo una diferencia en la reducción de HbA1c de 1,1%

mediante el uso combinado de ISCI + MCGtr respecto a MDI junto con autoanálisis de glucemia capilar (AAGC).

Uso continuado vs intermitente

En cuanto al modo en que se utilizó, parece claro que la frecuencia de uso de la MCGtr es definitiva a la hora de conseguir reducciones de HbA1c. La mayoría de los estudios confirman que las mejorías significativas en el control glucémico se produjeron con la utilización de la MCGtr más de un 70% del tiempo.

En los estudios que han comparado específicamente el uso continuo vs intermitente, como el de Deiss et al.⁴, se ha mostrado que el uso de MCGtr de forma intermitente no consigue reducciones de HbA1c estadísticamente significativas respecto a AAGC.

Edad

Los estudios que incluyeron diversos grupos de edad, especialmente los realizados por el *Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group*^{6,9}, muestran que la efectividad se pierde en niños y adolescentes precisamente por el aspecto anteriormente citado: solo en los adultos el tiempo de uso se mantenía por encima del porcentaje mínimo para conseguir reducciones estadísticamente significativas en HbA1c.

Objetivos a alcanzar con la monitorización continua de glucosa en tiempo real

Reducción de hemoglobina glucosilada

La reducción de HbA1c esperable con uso continuo de la MCGtr y especialmente en pacientes adultos con DM1 en tratamiento con ISCI es de aproximadamente un 0,5% (0,3-0,7%)¹⁹.

Tiempo en euglucemia

Varios de los estudios realizados (tabla 1) indican un incremento del tiempo pasado en euglucemia y algunos reducción del tiempo en rangos predefinidos como hipo o hiperglucemia, sin embargo no todos estos resultados alcanzaron significación estadística^{15,20}.

Reducción de riesgo de hipoglucemias

En el estudio publicado recientemente por Battelino et al. (tabla 1)¹⁵ se comparó de forma prospectiva y aleatorizada el tiempo en hipoglucemia en pacientes con DM1 (53 niños, 67 adultos, 39 con MDI y 81 con ISCI, HbA1c <7,5%) usando MCGtr vs AAGC. Además de conseguir una reducción de HbA1c de 0,27% en MCGtr vs AAGC ($p=0,008$) el tiempo (horas) en hipoglucemia fue menor con MCGtr (0,97) que con AAGC (0,48) ($p=0,03$). Aunque el tiempo pasado en glucemia <55 mg/dl fue menor en MCGtr (0,28 vs 0,37), este resultado no alcanzó significación estadística ($p=0,05$).

Los estudios realizados no tienen el suficiente poder estadístico para confirmar o descartar que la MCGtr pueda reducir el riesgo de hipoglucemia severa, aunque sí se confirma que la reducción de HbA1c obtenida no se asocia con un aumento del riesgo de hipoglucemias¹⁹.

Calidad de vida

Un estudio ha intentado analizar este aspecto mediante una encuesta a través de internet en 311 sujetos²¹. Concluye que los usuarios de MCGtr + ISCI muestran mayor satisfacción con el tratamiento y calidad de vida que los pacientes que utilizan AAGC + ISCI.

Coste-efectividad

La relación coste-efectividad ha sido valorada recientemente. En el primero de los análisis se calcula un coste de 4.930–7.120\$ por persona/año comparado con 550–2.740\$ para AAGC, considerando que la MCGtr podría ser coste-efectiva en personas con DM1 con mal control, pero que no es posible hacer esta estimación en otras poblaciones o para prevención de hipoglucemia por falta de datos¹⁶. En el segundo trabajo²² se hace una estimación de coste-efectividad basándose en los resultados de los estudios del *Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group* (tabla 1^{6,9}). Concluye que el uso de MCGtr podría ser coste-efectiva en pacientes con DM1 utilizando un umbral para esta consideración de 100.000\$/QALY (*quality-adjusted life year*) (en general este límite se sitúa en 60.000\$) y reconociendo que se trata de una estimación no exenta de incertidumbre. Por último, McQueen et al analizaron el coste-efectividad de la MCGtr comparado con AAGC en adultos con DM1 en Estados Unidos²³. Encuentran que la MCGtr obtiene una mejora esperada de 0.52 QALYs, con un incremento de coste de 23.552\$. Concluyen que el uso de MCGtr puede ser coste efectiva en adultos con DM1 y HbA1c mayor de 8%.

Tolerancia

La práctica clínica y los estudios realizados confirman que existen pacientes que no toleran el dispositivo a pesar de cumplir con otras características a priori necesarias para ser candidatos a su uso^{15,20}.

Conclusiones

A la espera de nuevos datos procedentes de estudios metodológicamente válidos para avalar indicaciones de uso clínico, en el momento actual podemos asumir que la MCGtr podría estar indicada en aquellos pacientes que acrediten todas las siguientes características:

- Pacientes con DM1.
- Adultos.
- En tratamiento intensivo (preferentemente ISCI).
- Capaces e interesados en utilizar el sistema de forma continuada (más del 70% del tiempo).

- Motivados y formados para utilizar la información obtenida en tiempo real.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Bailey T, Zisser H, Chang A. New features and performance of a next-generation SEVEN-day continuous glucose monitoring system with short lag time. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11:749–55.
2. Conget I, Giménez M. Monitorización de la glucosa en tiempo real. ¿Panacea o mera distracción? *Av Diabetol.* 2010;26:71–2.
3. Garg S, Jovanovic L. Relationship of fasting and hourly blood glucose levels to HbA1c values: safety, accuracy, and improvements in glucose profiles obtained using a 7-day continuous glucose sensor. *Diabetes Care.* 2006;29:2644–9.
4. 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.
5. Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, Fischer JS, Kauffman 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.
6. The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1464–76.
7. Yoo HJ, An HG, Park SY, Ryu OH, Kim HY, Seo JA, et al. Use of real time continuous glucose monitoring system as a motivational device for poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;82:73–9.
8. 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;52:1250–7.
9. The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:1378–83.
10. 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;32:2245–50.
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;53:2487–95.
12. 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;363:311–20.
13. Holzinger U, Warszawska J, Kitzberger R, Wewalka M, Miehsler W, Herkner H, et al. Real-time continuous glucose monitoring in critically ill patients: a prospective randomized trial. *Diabetes Care.* 2010;33:467–72.
14. Hermanides J, Nørgaard K, Bruttomesso D, Mathieu C, Frid A, Dayan CM, et al. Sensor-augmented pump therapy lowers HbA1c in suboptimally controlled Type 1 diabetes; a randomized controlled trial. *Diabet Med.* 2011;28:1158–67.

15. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:795–800.
16. Hermanides J, Phillip M, DeVries JH. Current application of continuous glucose monitoring in the treatment of diabetes: pros and cons. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 2:S197–201.
17. Garg SK, Voelmle MK, Beatson CR, Miller HA, Crew LB, Freson BJ, et al. Use of continuous glucose monitoring in subjects with type 1 diabetes on multiple daily injections versus continuous subcutaneous insulin infusion therapy. A prospective 6-month study. *Diabetes Care*. 2011;34:574–9.
18. Rigla Cros M. Monitorización continua de glucosa en la diabetes tipo 2. Posibles indicaciones. *Av Diabetol*. 2010;26:125–7.
19. De Block C, Manuel-y-Keenoy B, Van Gaal L. A review of current evidence with continuous glucose monitoring in patients with diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2:718–27.
20. Hoeks LB, Greven WL, de Valk HW. Real-time continuous glucose monitoring system for treatment of diabetes: a systematic review. *Diabet Med*. 2011;28:386–94.
21. Rubin RR, Peyrot M. Treatment satisfaction and quality of life for an integrated continuous glucose monitoring/insulin pump system compared to self-monitoring plus an insulin pump. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3:1402–10.
22. Huang ES, O'Grady M, Basu A, Winn A, John P, Lee J, et al., Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The cost-effectiveness of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:1269–74.
23. McQueen RB, Ellis SL, Campbell JD, Nair KV, Sullivan PW. Cost-effectiveness of continuous glucose monitoring and intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Cost Eff Resour Alloc*. 2011;9:13.