

AVANCES EN DIABETOLOGÍA

www.elsevier.es/avdiabetol



ARTÍCULO ESPECIAL

La monitorización continua de glucosa a tiempo real y los servicios nacionales de salud. ¿Hay suficiente evidencia científica para justificar su financiación pública?

M.Sol Ruiz-de-Adana^{a,c,*}, M.Elena Domínguez-Lopez^a, Alberto Machado^b, Natalia Colomo^a, M. Teresa Anarte^b y Federico C-Soriguer^{a,c}

^a Unidad de Diabetes, Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga, España

^b Facultad de Psicología, Universidad de Málaga, Málaga, España

^c Ciberdem

Recibido el 9 de agosto de 2011; aceptado el 11 de noviembre de 2011

Disponible en Internet el 31 de enero de 2012

PALABRAS CLAVE

Monitorización continua de glucosa a tiempo real;
Diabetes;
Terapia insulínica intensiva;
Control glucémico

Resumen Aunque la monitorización continua de glucosa a tiempo real (MCG-TR) está disponible desde hace más de 10 años, su incorporación a la práctica clínica es aún escasa. El objetivo de este artículo es revisar la evidencia científica existente en torno a los actuales sistemas de MCG-TR incorporados a la atención de los pacientes con diabetes que pudiera justificar su utilización en determinados perfiles clínicos. Tras una búsqueda bibliográfica seleccionando fundamentalmente estudios controlados aleatorizados que comparan los sistemas MCG-TR con la automonitorización de la glucemia, hay 12 estudios clínicos —dos con sistemas actualmente no comercializados y uno en DM2— y un reciente metaanálisis con 6 de ellos. Además de analizar sus principales ventajas e inconvenientes, se ha recogido información sobre su utilización en situaciones especiales -pacientes en UCI, gestación- y revisado estudios de calidad de vida y de coste-efectividad. También se describe la variable situación administrativa en cuanto a financiación por los sistemas de salud públicos en Europa y América, así como las indicaciones clínicas actualmente reconocidas para su uso.

© 2011 Sociedad Española de Diabetes. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Continuous glucose monitoring real time;
diabetes;
Intensive insulin therapy;
Glycaemic control

Real-time continuous glucose monitoring and National Health Services. Do we have enough information to pay for it?

Abstract Real time continuous glucose monitoring (CGM-RT) has been available for ten years, but its clinical use is still limited. The objective of this review is to look at the scientific evidence on the current CGM-RT systems incorporated into the care of patients with diabetes, to justify its use in specific patient profiles. After a systematic search for randomised controlled trials

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ruizdeadana@telefonica.net (M.Sol Ruiz-de-Adana).

comparing CGM-RT systems with glucose self-monitoring, 12 clinical studies were selected – two with systems currently unavailable on the market currently, and one in type 2 diabetes – and a recent meta-analysis of 6 of them. In addition to analysing their main advantages and disadvantages, information has been collected on their use in special situations such as ICU patients or during pregnancy, reviewing studies of quality of life and cost-effectiveness. We also describe the currently recognised indications and the variable administrative positions in Europe and America.

© 2011 Sociedad Española de Diabetes. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En el momento actual el grado de control glucémico que reduce el riesgo de complicaciones crónicas en pacientes con diabetes tipo 1 (DM1)¹ y tipo 2 (DM2)² es aún difícil de lograr, y a pesar de la disponibilidad de los análogos de insulina y de los infusores subcutáneos de insulina, alcanzarlo evitando las hipoglucemias¹ continúa siendo un reto y solo una minoría de pacientes consigue niveles adecuados de hemoglobina glucosilada (HbA1c)³.

Mientras que los autoanálisis solo proporcionan una medida puntual de glucosa de sangre capilar justo en el momento de la prueba, la monitorización continua de glucosa (MCG) ofrece una información continua de los niveles glucémicos, por lo que está entre los avances recientes más importantes que podrían revolucionar el tratamiento diabetológico.

La aparición de la MCG se produjo en los años noventa con las primeras publicaciones de MCG mediante microdiálisis en 1992^{4,5}, y la MCG retrospectiva con la tecnología de sensores-aguja se introdujo con el cambio de siglo⁶⁻⁸. En el momento actual hay comercializados 4 sistemas de MCG a tiempo real (MCG-TR) que miden la glucosa del fluido intersticial y generan un promedio de lecturas de glucosa cada pocos minutos (1-5 min) con posibilidades de información a tiempo real y también de dirección, tasa de cambio y tendencias junto con alarmas de hipoglucemia, hiperglucemia y predictivas. Estos sistemas son: Guardian Real-Time® (MedtronicMiniMed, Northridge, CA), Freestyle Navigator® (Abbot Diabetes Care, Alameda, CA), Dexcom SEVEN® (Dexcom, San Diego, CA) y GlucoDay® (Menarini Diagnostics) (tabla 1). Los tres primeros son sistemas de aguja y el último de microdiálisis; todos ellos utilizan la reacción de la glucosa-oxidasa y están comercializados en España, excepto el Freestyle Navigator®.

Aunque estos sistemas pueden alcanzar asumibles valores de *median relative absolute difference* (MRAD) entre el sensor y las medidas de referencia de glucosa inferiores al 15%⁹⁻¹¹, en su manejo es importante reconocer la existencia de un decalaje «fisiológico» sensor independiente entre la glucemia capilar y la intersticial de al menos 10 min (entre 5 y 20 min). Este decalaje se incrementa cuando los niveles de glucosa cambian rápidamente (>2 mg/dl/min) y es dependiente del sistema según las técnicas de procesamiento de los datos. El CGM DexCom® tiene un retraso de 6 min¹², y entre 8 y 15 min el Freestyle Navigator®^{13,14} y el ya desaparecido Guardian CGMS®^{15,16}. Las denominadas

«tendencias» en la glucosa intersticial son representativas de los cambios en la glucemia sanguínea, pero los «valores absolutos» de la glucosa intersticial no siempre son coincidentes con los niveles de glucemia sanguínea. Pueden existir oscilaciones relacionadas con la pérdida temporal de la señal, aumento de sensibilidad del sensor y perturbaciones de tipo mecánico. Por ello, los valores absolutos deben ser siempre confirmados con una medida de glucemia capilar antes de realizar cualquier cambio terapéutico. Un efecto paralelo «no esperado ni deseable» de la utilización de estos sistemas es el aumento en la frecuencia de realización de glucemias capilares diarias, que a su vez y de forma independiente se correlaciona con el control glucémico¹⁷.

Los sistemas de MCG-TR, al igual que generan gran cantidad de datos clínicos, han producido un incremento en las publicaciones científicas y, sobre todo en los últimos años, de estudios aleatorizados sobre la efectividad de esta tecnología en mejorar el control glucémico en DM1 comparando con la automonitorización convencional de la glucosa que han ido definiendo indicaciones y perfiles de pacientes; quedan, sin embargo, muchas cuestiones por resolver, tan importantes como el beneficio aportado en el marco asistencial habitual, a largo plazo y los requerimientos clínicos para su implementación.

Ventajas

Los primeros estudios llevados a cabo en pacientes con DM1 han sugerido que la información que ofrecen estos sistemas permite a algunos pacientes manejar más eficazmente su diabetes¹⁸, con disminución de excursiones glucémicas, menor número de episodios de hipoglucemias¹⁹⁻²², menores tiempos gastados en rangos de hiperglucemia e hipoglucemia²³ y, descrito por ahora solo en adolescentes, una mayor respuesta de la adrenalina ante las hipoglucemias que podrían transformarse en una herramienta útil ante las hipoglucemias desapercibidas²⁴.

Sin embargo, han sido estudios recientes los que han efectuado las más importantes aportaciones para testar la eficacia de estos sistemas. En la tabla 2²⁵ se resumen todos los estudios aleatorizados^{20,21,22,23,24,25,26} que se han efectuado en pacientes con DM1 y MCG-TR hasta este momento, en cuanto a HbA1c e incidencia de hipoglucemias severas. Ocho de los 9 estudios efectuados en DM1 muestran un efecto positivo de la MCG-TR en la HbA1c (descenso de

Tabla 1 Sistemas de monitorización continua a tiempo real de glucosa actualmente disponibles*Catéteres enzimáticos insertados subcutáneamente*

- Paradigm Veo® (Medtronic)

Sistema de monitorización a tiempo real; requiere calibración con 2 medidas de glucemia capilar diaria; vida del sensor, 6 días; alarmas en hiper e hipoglucemia; funciones de tendencias y predictivas.

- Freestyle Navigator® (Abbott)

Sistema de monitorización a tiempo real; requiere calibración con glucemias capilares a las 10, 12, 24 y 72 h; alarmas en hiper e hipoglucemia funciones de tendencias y predictivas; vida del sensor, 5 días. No comercializado en España.

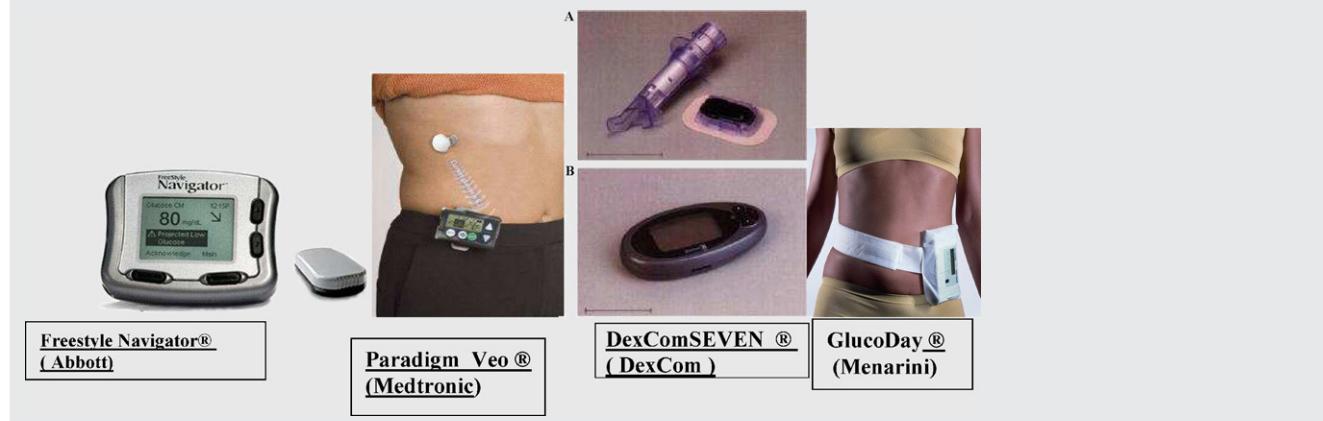
- Dexcom SEVEN® (DexCom)

Sistema de monitorización a tiempo real; requiere calibración con glucemias capilares cada 12 h; alarmas en hiper e hipoglucemia funciones de tendencias y predictivas; vida del sensor, 7 días. No comercializado en España.

Sistema de microdiálisis insertado subcutáneamente

- GlucoDay (Menarini)®

Sistema de monitorización a tiempo real; requiere calibración con glucemias capilares al inicio una sola vez; alarmas en hiper e hipoglucemia; vida del sensor, 2 días.



0,3-0,7% o 3-8 mmol/ml), y entre las conclusiones de los resultados publicados más importantes se encuentran:

Importancia del factor edad

En la primera publicación del potente estudio de la Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF)²⁷ que aleatorizó a MCG-TR o automonitorización de glucosa (AMG) a 322 adultos, adolescentes y niños con DM1 y HbA1c de 7-10%, se comunicó que los adultos de más de 25 años que utilizaban la terapia intensiva insulínica con MCG-TR experimentaron un descenso del 0,5% de HbA1c (de 7,6 a 7,1%) respecto al grupo control, sin un aumento de hipoglucemias, asociado todo ello mayor frecuencia de uso del sensor en este grupo de edad. La utilización de estos sistemas en niños, adolescentes y adultos <25 años no redujo valores de HbA1c, sin que hubiera diferencias en hipoglucemias en ningún grupo de edad.

Efecto dependiente de la dosis

Desde Deiss et al.²⁰, varios estudios^{18,26,28,29} han comunicado la importancia de la frecuencia de su uso, esto es, la MCG-TR es efectiva en bajar la HbA1c en pacientes que realmente

la utilizan la mayor parte del tiempo. Entre ellos se encuentra un subestudio del JDRF²⁹ en que se demuestra que para todos los grupos de edad hay una reducción significativa de HbA1c en los pacientes que utilizan la MCG-RT ≥ 6 días a la semana sin aumento de hipoglucemias asociado, siendo los adolescentes los menos adherentes en su utilización.

Buen control metabólico previo

También puede beneficiar a pacientes con buen control metabólico previo (HbA1c <7%). En un pequeño subgrupo de 129 adultos y niños con HbAc <7% los resultados que combinaban HbA1c e hipoglucemia eran más favorables para el grupo que utilizaba la MCG, sugiriendo que esta tecnología puede ser beneficiosa para los pacientes con DM1 que ya han alcanzado un excelente control²⁷.

Efecto a largo plazo

Un subestudio de la serie JDRF ha demostrado el beneficio metabólico mantenido durante 1 año, esto es, la eficacia en adultos para mantener la A1c <7% con menos hipoglucemias que en un grupo control²⁸.

Tabla 2 Ensayos clínicos aleatorizados de MCG-TR en diabetes tipo 1 (DM1)

Estudio	Población	HbA1c a la inclusión	Tratamiento previo al estudio (n)	Duración	Grupos de comparación	Abandonos	Resultados HbA1c	Hipoglucemias severas (n)
Deiss et al. ²⁰	81 niños, 81 adultos; DM1	≥8,1%	ISCI (78) MDI (84)	3 meses	1) MCG continua 2) MCG 2 veces a la semana 3) AMG	1) n=4 (3,7%) 2) n=1 3) n=0	1) vs. 3): -0,6%, 2) vs. 3): NC, p=NS; 1) vs. 2): NC, p=NS	1) 1 2) 1 3) 0
Hirsch et al. ³¹ (STAR-1)	146 adultos y niños, DM1	≥7,5%	ISCI (146) MDI (0)	6 meses	1) MCG 2) AMG	1) n=6 (5,5%) 2) n=2	1) vs. 2): -0,11%, p=0,37	1) 21* 2) 18
Grupo de estudio JDRF (JDRF-CGM trial) ³⁰	114 niños, 110 adolescentes, 98 adultos, DM1	7,0-10%	ISCI (256) MDI (66)	6 meses	1) MCG 2) AMG	1) n=3 (1,65) 2) n=2	Adultos 1) vs. 2): -0,5%, adolescentes 1) vs. 2): 0,08%, p<0,001; niños 1) vs. 2): -0,1%, p=0,52; niños 1) vs. 2): 0,08%, p=0,29	1) 14 2) 11
O'Connell et al. ³³	62 niños y adultos; DM1	≤8,5%	ISCI (62) MDI (0)	3 meses	1) MCG 2) AMG	1) n=5 (11,3%) 2) n=2	1) vs. 2): -0,4%, p=0,009	1) 0 2) 0
Grupo de estudio JDRF ³⁴	29 niños, 33 adolescentes, 67 adultos, DM1	<7,0%	ISCI (111) MDI (18)	6 meses	1) MCG 2) AMG	1) n=1 (1,6%) 2) n=1	1) vs. 2): -0,3%, p<0,001	1) 9 2) 10
Raccah et al (RealTrend Study) ³²	51 niños, 81 adultos, DM1	≥8,0%	ISCI (0) MDI (132)	6 meses	1) MCG e ISCI 2) AMG e ISCI	1) n=14 (12,9%) 2) n=6	1) vs. 2): -0,2%, p=0,09 Análisis por protocolo: 1) vs. 2): -0,4%, p=0,004	1) 1 ^a 2) 0
Hermanides et al. (Eurythmics trial) ²⁵	83 adultos, DM1	≥8,2%	ISCI (0) MDI (83)	6 meses	1) MCG e ISCI 2) AMG	1) n=1 2) n=4	1) vs. 2): -1,2%, p<0,001	1) 4 2) 1

Estudio	Población	HbA1c a la inclusión	Tratamiento previo al estudio (n)	Duración	Grupos de comparación	Abandones	Resultados HbA1c	Hipoglucemias severas (n)
Bergenstal et al. (STAR-3 trial) ²⁶	156 niños, 329 adultos, DM1	7,4-9,5%	ISCI (0) MDI (385)	1 año	1) MCG e ISCI 2) AMG	1) n=19 2) n=13	Adultos 1) vs. 2): - 0,6%, p<0,001; niños 1) vs. 2): -0,5%, p<0,01 1) vs. 2): -0,27%, p=0,008	1) 32 2) 27
Battelino et al. ²⁷	120 niños y adultos DM1	<7,5%	ISCI (81) MDI (39)	6 meses	1) MCG. 2) AMG	1) n= 9 2) n= 10	NC ^b	

AMG: automonitorización de glucosa; DM1: diabetes mellitus tipo 1; ISCI: infusión subcutánea de insulina; JDRF: Juvenile Diabetes Research Foundation; MCG: monitorización continua de glucosa; MDI: múltiples dosis de insulina; NC: no comunicado; NS: no significativo.

Modificado de Hermanides J, Moshe P, Hans de Vries J. Current application of continuous glucose monitoring in the treatment of Diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34 Suppl 2.

* P<0,05.

^a Número total de episodios de hipoglucemias por grupo no proporcionados, solo episodios con convulsiones/coma.

^b Menor tiempo en hipoglucemias.

Factores predictores de adherencia

La propia adherencia previa a la terapia insulínica intensiva evaluada por la realización de glucemia capilar más de 6 veces al día antes de su instalación es un factor predictor de éxito y adherencia a esta tecnología²⁹.

Costes

Otro subestudio del JDRF sobre coste-efectividad ha confirmado un inmediato beneficio en calidad de vida en la cohorte a cualquier edad paradójicamente con HbA1c <7%. Esto es, al efectuar el análisis de coste efectividad con la proyección de la reducción de probabilidad de complicaciones microvasculares se ha obtenido en la cohorte de HbA1c <7% una ganancia en QALY de 1,11 y un incremental coste-efectividad ratio (ICER) de 78.943\$/QALY. En la cohorte de HbA1c >7% la ganancia de QALY fue menor de 0,60 y el ICER de 98.679\$/QALY²⁹. Proyecciones a largo plazo señalan esta tecnología como coste-efectiva en pacientes con DM1 en un umbral en torno a los 100.000\$/QALY, aunque hay carencias de certezas en este área¹⁸.

Calidad de vida

Junto a su efecto en la HbA1c, la MCG-TR puede tener un impacto positivo en los resultados «percibidos» por los pacientes. A pesar de verse enfrentados continuamente a su diabetes, a las frecuentes alarmas y a las molestias de la portabilidad de estos sistemas, los resultados publicados de un seguimiento vía internet con 162 pacientes con MCG-TR/ISCI (infusión subcutánea de insulina) versus 142 pacientes solo con ISCI refieren que los pacientes que utilizaban la MCG-TR estaban más satisfechos con su tratamiento y tenían mejor calidad de vida³⁰. En el estudio Eurythmics²⁵, los pacientes asignados a MCG-TR/ISCI experimentaron menos problemas con su diabetes y un aumento en la satisfacción con su tratamiento evaluado por el Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ). En el estudio JDRF se evaluaron en 451 pacientes (casos y controles) (o sus padres), después de las 26 semanas de seguimiento, la calidad de vida y la satisfacción con el sistema MCG-RT (casos) con cuestionarios específicos. Los scores DQOL permanecieron sin cambios significativos en ambos grupos, con una ligera diferencia significativa a favor del grupo de adultos con MCG-TR en algunas subescalas, junto a una sustancial satisfacción con esta tecnología entre los participantes y sus padres³¹. La insatisfacción con estos sistemas ha sido referida por otros autores como principal causa de abandono de los pacientes³².

Metaanálisis de ensayos aleatorizados para diabetes tipo 1

En un reciente metanálisis publicado por Pickup et al.³³ para determinar la efectividad de la MCG-TR comparada con la AMG en DM1 implicando a 6 estudios clínicos aleatorizados^{18,20,26-29} con más de 892 pacientes (449 en MCG-TR y 443 en AMG) de más de 2 meses de duración, donde la forma de administración de insulina fue similar en

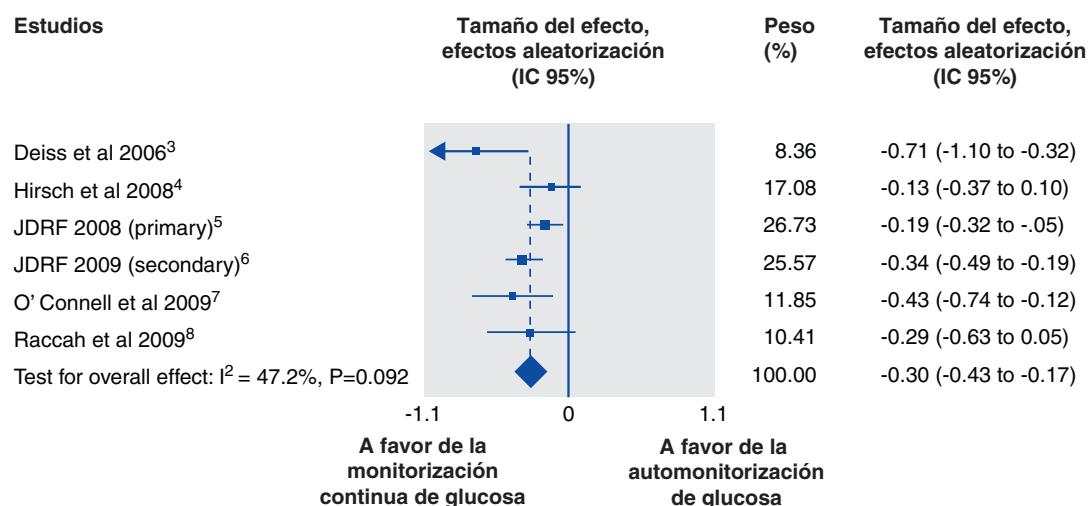


Figura 1 Metaanálisis para evaluar la diferencia en el porcentaje de HbA1c entre monitorización continua de glucosa y automonitorización de glucosa utilizando un modelo de efecto aleatorio. Globalmente, la diferencia de medias para los 6 estudios fue 0,30% (3 mmol/mol) a favor de la monitorización continua de glucosa. (Tomado de Pickup et al.³⁴).

ambas ramas, se analizaron como datos primarios la HbA1c y el área bajo la curva de hipoglucemia durante las dos opciones, seguido por una metarregresión exploratoria para evaluar factores determinantes de la HbA1c y de los tiempos en hipoglucemia. Los autores concluyen que la MCG-TR se asocia con una reducción significativa en la HbA1c y de los tiempos en hipoglucemia. El descenso en HbA1c es mayor en pacientes con mayores niveles de inicio y en los que utilizan con más frecuencia los sensores, lo que indica que estos sistemas son más coste-efectivos en pacientes con DM1 con mal control metabólico a pesar de la terapia intensiva insulínica si son capaces de utilizar frecuentemente el sistema.

La diferencia global en HbA1c fue de -0,30% (IC del 95%: -0,43 a -0,17%) (fig. 1). Un modelo de ajuste de determinantes de la HbA1c final mostró que los principales efectos resultaban de la influencias aditivas de la HbA1c basal, el uso del sensor y su interacción con el tipo de tratamiento, teniendo la edad un efecto menor. La reducción global en el área bajo la curva de hipoglucemias fue de -0,28 (-0,46 a -0,09), correspondiendo a una reducción en la exposición a hipoglucemias del 23%.

Otras situaciones

MCG-TR en pacientes de la UCI

La aplicación de la MCG-TR está siendo investigada en pacientes hospitalizados, especialmente en áreas donde es necesario un riguroso control glucémico, como en unidades de cuidados intensivos (UCI)³⁴. Aunque en el pasado existían dudas en cuanto a la precisión de estos sistemas en estos espacios asistenciales³⁵, se han efectuado estudios³⁶⁻³⁹ en pacientes críticos, y algunos de ellos refieren una mayor precisión y fiabilidad comparados con las glucemias capilares de los «point of care»^{40,41}. Considerada aún como una tecnología inadecuada para guiar la terapia insulínica en la UCI, actualmente está surgiendo evidencia que apoya su utilización en pacientes críticos tanto pediátricos⁴² como adultos⁴³. En un estudio llevado a cabo en 174 pacientes

adultos de UCI en terapia intensiva insulínica con 2.045 medidas pareadas se apreció que las medidas del sistema MCG-TR cumplían criterios ISO junto a adecuadas correlaciones (0,92) y diferencias (diferencia media de 2 mg/dl; diferencia absoluta de 8 mg/dl) con los niveles de referencia arterial, y un Error Grid Analysis con un 99,1% de los valores de MCG-TR en la zona aceptable para el ajuste terapéutico de insulina⁴³. Además, un reciente estudio ha confirmado que la MCG-TR puede reducir significativamente episodios de hipoglucemias en la UCI⁴⁴.

MCG-TR en el embarazo

La utilización de MCG-TR durante la gestación tiene similares limitaciones a las que existen en la población con diabetes en general, a lo que hay que añadir la carencia de estudios que hayan evaluado las variaciones fisiológicas entre glucemia intersticial y capilar en el embarazo y de estudios aleatorizados que hayan comunicado evidencia científica de peso para indicar su utilización. La mayor parte de los estudios efectuados de esta tecnología durante la gestación son series cortas y no homogéneas de pacientes con DM1, DM2 y diabetes gestacional y con sistemas no TR⁴⁵, por lo que sacar conclusiones resulta aún difícil.

Diabetes tipo 2

Hasta el momento se han publicado dos estudios sobre la utilidad de la MCG-TR en pacientes con DM2, de 3 meses⁴⁶ y 18 meses⁴⁷ de duración, utilizando este último una tecnología ya comercialmente retirada por sus importantes reacciones cutáneas —hasta del 49% de casos— y que provocaba dificultades en su utilización, por lo que los resultados no son valorables.

Inconvenientes

Aunque la MCG-TR consigue bajar la HbA1c en determinados grupos de pacientes, se trata de una tecnología emergente

que tiene una serie de barreras limitantes para su utilización más generalizada. Entre ellas podemos citar las siguientes:

1. La MCG-TR en este momento es aceptada solo como *complemento a los autoanálisis de glucemia capilar convencional*, ya que la precisión de los sistemas aún no es la adecuada y es necesario confirmar los valores altos o bajos con AMG antes de efectuar cualquier cambio terapéutico.
2. Algunos pacientes (5-20%) experimentan *molestias*, como eritema, edema o irritación de la piel debido al adhesivo del sensor.
3. Una de las claves del uso efectivo de la MCG-TR es la *interpretación de los datos*. Su uso proporciona abundantes lecturas de glucosa a tiempo real que pueden ser descargadas retrospectivamente tanto por los pacientes en casa como por los profesionales sanitarios, permitiendo incluso su envío por determinadas plataformas de telemedicina y acercándonos a los nuevos paradigmas de una autonomía supervisada. Se trata de una propuesta compleja: implica la interacción de conocimientos, habilidades, actitudes y toma continua de decisiones que precisa un alto nivel de competencia tanto de profesionales como de pacientes, junto a un importante soporte educativo para el manejo adecuado de los datos. Es un avance tecnológico donde paradójicamente el factor humano es vital, requiriendo de importantes tiempos asistenciales y formación de los profesionales implicados para su optimización¹⁸, así como de una gran motivación por parte del paciente.
4. Los *pacientes mal controlados* parecen beneficiarse de estos sistemas cuando su uso es frecuente. Paradójicamente, este perfil de usuario —sobre todo niños y adolescentes— suele ser poco adherente, y por ello la utilidad real de la MCG-TR puede que se vea limitada.
5. Hay algunos pacientes que no toleran estos sistemas con mayor *tasa de abandono* (del 1,6 al 12, 9%, siempre <15%) en la rama de MCG-TR de la mayor parte de estudios aleatorizados (tabla 2).
6. En la mayoría de los estudios aleatorizados los pacientes o estaban en tratamiento con ISCI antes de la aleatorización o la iniciaron durante el estudio, por lo que habría que ser prudentes para extrapolar los resultados a pacientes con múltiples dosis de insulina (MDI).
7. Estos sistemas no han demostrado, en contra de lo esperado, prevenir o disminuir los *episodios de hipoglucemias severas*. En el reciente metaanálisis de Pickup et al.³³ la tasa de incidencia de hipoglucemia severa durante la MCG-TR no fue significativamente diferente de la correspondiente a la automonitorización. En la tabla 2 se muestran los episodios de hipoglucemias severas; en el STAR-1 hubo incluso más episodios de hipoglucemias severas en el grupo MCG-TR que en el grupo control, aunque con un amplio intervalo de confianza (1,06-22,33).

Los estudios efectuados no han sido diseñados ni en número de pacientes ni en duración para valorar hipoglucemias severas. Son necesarios otros diseños para evaluar este aspecto a fin de justificar el reembolso de estos sistemas en pacientes bien controlados donde el valor de esta

tecnología pudiera venir de la mano de la prevención de hipoglucemias.

Indicaciones actuales de MCG-TR

Aunque en el momento actual los sistemas de MCG-TR tienen unas indicaciones clínicas precisas basadas en la evidencia científica disponible, también existen otras posibles indicaciones avaladas por la experiencia clínica, consensos o grupos de expertos.

Indicaciones clínicas basadas en la evidencia científica

En el momento actual estas indicaciones parecen limitarse a pacientes con DM1, cuando la HbA1c permanece por encima de los objetivos individualizados a pesar de la optimización de la terapia intensiva (MDI o ISCI)^{26,27,39}.

Otras posibles indicaciones

Sin embargo hay otras indicaciones que, ante la carencia de evidencias, se han ido reconociendo por consenso^{48,49}. Entre ellas se encuentran:

- Optimización de la terapia ISCI cuando la HbA1c no baja por debajo de 7,5% (o de 6% en el embarazo)⁴⁸.
- Protección frente a hipoglucemias incapacitantes; también para pacientes con hipoglucemias desapercibidas y/o miedo a hipoglucemias.
- Necesidad de asegurar la prevención de hiperglucemias (p. ej., en embarazo)⁴⁵.

Indicaciones internacionales publicadas PARA MCG-TR

Entre las principales se encuentran:

NICE 2010

Clinical Guideline 15 (2010). Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. 2010.

- Los niños y jóvenes con DM1 con problemas persistentes de hipoglucemias asintomáticas o hipoglucemias o hiperglucemias de repetición son candidatos a los sistemas de monitorización continua de glucosa (nivel de recomendación B).
- Los sistemas de monitorización continua de glucosa tienen un papel en la evaluación de los perfiles de glucosa en adultos con importantes problemas de control glucémico en la terapia con insulina, particularmente en caso de: a) repetidos episodios de hiperglucemias o hipoglucemias en el mismo momento del día, y b) hipoglucemias asintomáticas que no responden a un ajuste convencional de dosis de insulina (nivel de recomendación B).

ADA 2011⁵⁰

La importancia que esta tecnología va alcanzando se visualiza entre otros aspectos porque, en el «Executive Summary»

de las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) 2011, de los 7 puntos en torno a la «monitorización de la glucosa», tres corresponden a recomendaciones específicas de la MCG-TR, con su correspondiente nivel de evidencia científica.

- La MCG-TR, en conjunción con tratamientos intensivos de insulina, puede ser una herramienta útil para descender la A1C en adultos seleccionados (>25 años de edad) con DM1 (A).
- A pesar de que la evidencia en la disminución de A1C es menos potente en los niños, adolescentes y adultos jóvenes, la MCG puede ser útil en estos grupos. El éxito se correlaciona con la adherencia al uso continuo del dispositivo (C).
- La MCG-TR puede ser una herramienta complementaria a la AMG en los pacientes con hipoglucemias desapercibida o episodios frecuentes de hipoglucemias (E).

AACE 2007

Establece que son candidatos a estos sistemas:

- Pacientes con DM1 con control inestable y/o que no pueden lograr niveles aceptables de A1c.
- La MCG-TR es particularmente valiosa en la detección tanto de hipoglucemias nocturnas y como de la hiperglucemias posprandial.

HAS (France 2007) Guardian RT and Real-Time

Recomienda específicamente la monitorización continua de glucosa en tiempo real en:

- Pacientes con DM1 bien entrenados y A1c >8,1%, a pesar de adecuada terapia intensiva insulínica con MDI o ISCI.
- Despues de 3 meses a partir de la utilización de la MCG a tiempo real es obligatorio volver a evaluar a cada paciente y la reducción de la A1c. En caso de fallo, el uso del sistema TR debe cesar. *The Endocrine Society*. Un grupo de trabajo de esta sociedad con el consenso de otras sociedades (*Diabetes Technology Society* y *European Society of Endocrinology*) ha evaluado el uso potencial de MCG-TR en niños, adolescentes y adultos a nivel hospitalario y extra-hospitalario. En esta reciente guía de obligada lectura se aportan tanto la fuerza de cada una de las recomendaciones como la calidad de la evidencia científica disponible⁵¹.

Financiación de los sistemas MCG-TR

En general, y a la luz de la evidencia científica aportada, la MCG-TR podría ser coste -efectiva en pacientes con DM1 mal controlados por los beneficios a largo plazo relacionados con el descenso de la HA1c y de los tiempos en hipoglucemia. Sin embargo, su papel en otros perfiles de pacientes o en la prevención hipoglucemias es aún difícil de valorar. Esto se refleja en el estado actual de reembolso de estos sistemas en los distintos sistemas sanitarios. En Estados Unidos, la mayoría de las aseguradoras reembolsan la MCG-TR solo en pacientes con HbA1c elevada o con episodios de hipoglucemias severas de repetición. En Europa, la MCG-TR está cubierta en circunstancias muy precisas en Suecia, Suiza, Holanda, Eslovenia y Francia.

Especificamente en España, en el momento actual y aunque desde al año 2009 existe un documento de consenso elaborado por el Grupo de Trabajo de Nuevas Tecnologías de la Sociedad Española de Diabetes (SED)⁴⁹, la situación administrativa generalizada es de «alegalidad». Algunas Unidades de Diabetes de referencia han podido disponer de experiencia con estos sistemas en el desarrollo de proyectos de investigación clínica financiados con fondos obtenidos de forma competitiva en las respectivas convocatorias de ayudas a la investigación autonómicas y nacionales; otras lo han conseguido adhiriéndose a proyectos de investigación multicéntricos internacionales promovidos por las respectivas empresas privadas, y de manera casuística, otras han podido conseguir estos sistemas negociando con sus respectivas gerencias para casos muy específicos, previa elaboración de informes justificativos.

La heterogeneidad a nivel nacional e internacional, por tanto, está bien servida. En el [anexo 1](#) se recoge la situación actual de financiación de los sistemas MCG-TR en los principales países del mundo.

Mientras tanto, la incorporación de la MCG-TR a la atención diabetológica coste-efectiva debería hacerse en *unidades acreditadas* que dispongan de los conocimientos y de la experiencia necesarios para confirmar las indicaciones clínicas de estos sistemas, su seguimiento, su evaluación —tanto de su impacto clínico como de los programas específicos (educativos y tecnológicos) necesarios para su manejo—, junto a las estrategias de retirada. Ante la velocidad del desarrollo tecnológico y la relativa lentitud de aparición de la evidencia científica necesaria para su incorporación, el hecho de trabajar en esta frontera del conocimiento hace recomendable el *registro de casos y sistemas* en plataformas informáticas de competencia institucional, de obligado cumplimiento, con renovación anual de prescripción, que permita un seguimiento en el ámbito clínico habitual y donde se establezcan los necesarios criterios consensuados de indicación, confirmación de adherencia, renovación anual y retirada.

Conclusiones

La evidencia científica disponible nos permite afirmar que en pacientes con DM1 la MCG-TR desciende significativamente la HbA1c en mayor grado a mayor nivel de HbA1c de inicio, sin incrementar la incidencia de episodios de hipoglucemias severas en pacientes que utilizan el sistema con frecuencia. Además, puede tener un impacto positivo en la calidad de vida de algunos de estos pacientes. La utilidad de estos sistemas en adolescentes y niños requiere atención adicional, en cuanto que estos pacientes suelen ser poco adherentes. Por ahora, la MCG-TR no parece estar indicada para prevenir hipoglucemias severas ni en pacientes con DM2. Aunque los resultados de su aplicación en embarazadas y en la UCI son prometedores, se necesita más investigación en estos escenarios. Finalmente, mientras que la precisión y la portabilidad de estos sistemas deben mejorar, se requiere un amplio trabajo de profesionales y pacientes para trasladar el potencial beneficio a la práctica habitual. Son necesarios más estudios que nos permitan confirmar resultados a largo plazo en el marco asistencial habitual, incluyendo evaluación de adherencia y calidad de vida.

Conflicto de intereses

M. Soledad Ruiz de Adana ha recibido honorarios como conferenciante de Medtronic, Roche y Novalab. El resto de autores no presenta conflicto de intereses.

Anexo 1. Situación de la financiación de los sistemas de monitorización continua a tiempo real (MCG-TR) en los principales países del mundo

Entre los países que han aprobado el *reembolso total de los sistemas RT* para una población de pacientes determinada cubriendo el sistema de salud el dispositivo, los fungibles y todo el seguimiento, siempre que cumplan las indicaciones de reembolso aprobadas, se encuentran:

A.1. Estados Unidos

- Población:
 - Los sistemas de MCG personales están en la actualidad cubiertos por la mayoría de los planes de salud de Estados Unidos.
 - La cobertura generalmente se aplica a los pacientes de DM1 que presenten episodios de hipoglucemias severas o inexplicable y/o que no alcancen los objetivos de HbA1c de la American Diabetes Association (ADA).
 - El programa federal Medicare están en proceso de aprobación de los sistemas de MCG personales, cubriendo en la actualidad los MCG profesionales.
- La evidencia clínica considerada en el proceso se presentó en un dossier con toda la evidencia científica disponible hasta finales del 2008 con la inclusión del estudio JRDF 2008, que era el último disponible en ese momento.

A.2. Israel

- Los sistemas de MCG a tiempo real quedaron incluidos en la Cartera del Servicio Nacional de Israel (National Health Basket) y, por tanto, completamente financiados en sistema público a través de los «Sickness Funds», para la siguiente población de pacientes:
 - Diabéticos tipo 1 –niños entre 6 y 18 años– con hipoglucemias desapercibidas severas, que hayan sufrido 2 episodios de hipoglucemias severas en los últimos 12 meses y haya sido necesaria su derivación a urgencias o llamar a una ambulancia.
 - Gestantes con DM1.

A.3. Eslovenia

De manera reglada en este país:

- Una persona cubierta con seguro, capaz de mejorar el control glucémico en base a las automediciones, tiene derecho a un sistema de MCG-TR si él/ella:
 - a) Tiene DM1 y se encuentra en el proceso de desarrollo de su sistema nervioso central (mielinización). El derecho está asegurado hasta que no se haya completado

el desarrollo del SNC, hasta los 7 años como máximo (incluidos), o

- b) Tiene diabetes con episodios de hipoglucemias desapercibidas y padece hipoglucemias severas, o
- c) Está embarazada, tiene DM1 o DM2 y requiere tratamiento intensivo de insulina.
- El sistema de MCG-TR reembolsable incluye los sensores y el transmisor.
- La prescripción máxima para los pacientes que se puedan beneficiar será de 1 transmisor y 40 sensores al año, y la realizará un médico autorizado.
- Inicio del reembolso a nivel nacional: 1 de febrero de 2010.

A.4. Suecia

- El sistema de MCG personal es reembolsable como sistema integrado para pacientes con DM1 que utilicen un infusor subcutáneo de insulina y cumplan una de las 3 condiciones:
 - a) Dos o más episodios de hipoglucemias severas al año que requieran la ayuda de otra persona, o
 - b) Pacientes con niveles de HbA1c de al menos 9%, en los casos en que el tratamiento optimizado con insulina no haya resultado efectivo, o
 - c) Niños que requieran al menos 10 tests de glucosa plasmática cada 24 h.
- Siempre se debe realizar un acuerdo con el paciente o la familia sobre el uso continuo del sistema por un máximo de 3 meses, estableciendo la indicación del tratamiento y el resultado esperado.
- Se debe realizar una evaluación de los resultados en cada paciente concreto; si no se obtuviesen los resultados deseados, se interrumpiría la terapia.
- A nivel clínico, el uso del sistema de MCG debe ser monitorizado y quedar registrado a través del registro nacional de diabetes (NDR) y de SWEDIABKIDS.
- El inicio del reembolso a nivel nacional data de septiembre de 2009.

A.5. Suiza

El sistema de MCG personal es reembolsable como sistema integrado para pacientes con DM1 que utilicen un infusor subcutáneo de insulina y cumplan una de las siguientes condiciones:

- Hipoglucemias severas o diabetes inestable que haya requerido servicios de urgencias u hospitalización. o
- HbA1c $\geq 8\%$.
- Despues de los primeros 6 meses el paciente debe ser reevaluado por el médico a fin de completar la petición administrativa correspondiente.

A.6. Holanda

El sistema de MCG personal es reembolsable en:

- Niños con DM1.

- Adultos con DM1 y dificultades para alcanzar objetivos. Por ejemplo, HbA1c C(>8% o >64 mmol/mol), o
- Gestantes con DM1 y DM2.

Información parcialmente facilitada por Medtronic®.

Bibliografía

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993;329: 977-86.
2. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352: 837-53.
3. Hanberger L, Samuelsson U, Lindblad B, Ludvigson J, Swedish Childhood Diabetes Registry SWEDIABKIDS. A1C in children and adolescents with diabetes in relation to certain clinical parameters: The Swedish Childhood Diabetes Registry SWEDIABKIDS. *Diabetes Care.* 2008;31:927-9.
4. Bolinder J, Ungerstedt U, Arner P. Microdialysis measurement of the absolute glucose concentration in subcutaneous adipose tissue allowing glucose monitoring in diabetic patients. *Diabetologia.* 1992;35:1177-2118.
5. Bolinder J, Ungerstedt U, Arner P. Long term continuous glucose monitoring with microdialysis in ambulatory insulin dependent diabetic patients. *Lancet.* 1993;342:1080-5.
6. Bode BW, Gross TM, Thornton KR, Mastrototaro JJ. Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosylated hemoglobin: A pilot study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999;46:183-90.
7. Chase HP, Kim LM, Owen SL, MacKenzie TA, Klingensmith GJ, Murtfeldt R, et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Pediatrics.* 2001;107:222-6.
8. Ludvigsson J, Hanas R. Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled cross-over study. *Pediatrics.* 2003;111:933-8.
9. Klonoff DC. Continuous glucose monitoring: Roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care.* 2005;28:1231-9.
10. 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.
11. Garg SK, Smith J, Beatson C, Lopez-Baca B, Voelmlle M, Gottlieb PA. Comparison of accuracy and safety of the SEVEN and the Navigator continuous glucose monitoring systems. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11:65-72.
12. Kamath A, Mahalingam A, Brauker J. Analysis of time lags and other sources of error of the DexCom SEVEN continuous glucose monitor. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11:689-95.
13. Weinstein RL, Schwartz SL, Brazg RL, Bugler JR, Peyser TA, McGarraugh GV. Accuracy of the 5-day FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System: Comparison with frequent laboratory reference measurements. *Diabetes Care.* 2007;30:1125-30.
14. Garg SK, Voelmlle M, Gottlieb PA. Time lag characterization of two continuous glucose monitoring systems. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87:348-53.
15. Wei C, Lunn DJ, Acerini CL, Allen JM, Larsen AM, Wilinska ME, et al. Measurement delay associated with the Guardian RT continuous glucose monitoring system. *Diabet Med.* 2010;27: 117-22.
16. Keenan DB, Mastrototaro JJ, Voskanyan G, Steil GM. Delays in minimally invasive continuous glucose monitoring devices: A review of current technology. *J Diabetes Sci Technol.* 2009;3: 1207-14.
17. Wadwa RP, Fiallo-Scharer R, Vanderwel B, Messer LH, Cobry E, Chase HP. Continuous glucose monitoring in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11:S83-91.
18. Gilliam L, Hirsch I. Practical aspects of real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11 Suppl 1:75-82.
19. Garg S, Zisser H, Schwartz S, Bailey T, Kaplan R, Ellis S, et al. Improvement in glycemic control excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: A randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2006;29:44-50.
20. 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.
21. Garg SK, Potts RO, Ackerman NR, Fermi SJ, Tamada JA, Chase HP. Correlation of fingers-tick blood glucose measurement with GlucoWatch Biographer glucose results in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22: 1708-14.
22. Schiaffini R, Ciampalini P, Fierabracci A, Spera S, Borrelli P, Bottazzo GF, et al. The Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in type 1 diabetic children is the way to reduce hypoglycemic risk. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18:324-9.
23. Garg SK, Schwartz S, Edelman SV. Improved glucose excursions using an implantable real-time continuous glucose sensor in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:734-8.
24. Ly T, Hewitt J, Davey RJ, Lim EM, Davis E, Jones T. Improving epinephrine responses in hypoglycemia unawareness with real-time continuous glucose monitoring in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34:50-2.
25. Hermanides J, Nørgaard K, Bruttomesso D, Mathieu C, Frid A, Dayan CM, et al. Sensor-augmented pump therapy lowers HbA1c. *Diabetes Med.* 2011;28:1158-67.
26. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al., STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363:311-20. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010;363:1092.
27. 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.
28. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Sustained benefit of continuous glucose monitoring on HbA1c, glucose profiles and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32: 2047-50.
29. Huang ES, O'Grady M, Basu A, Winn A, John P, Lee J, et al., The 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.
30. Peyrot M, Rubin RR. Patient-report outcomes for an integrated real-time continuous glucose monitoring/insulin pump system. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11:57-62.
31. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Quality-of-life measures in children and adults with type 1 diabetes: Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring randomized trial. *Diabetes Care.* 2010;33:2175-7.
32. Anarte MT, Machado A, Ruiz de Adana MS, Domínguez M, Carreira M, González Molero I, et al. Personalidad y adherencia al tratamiento con infusor subcutáneo de insulina y monitorización continua de glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Avances en Diabetología. 2009;25:394-8.

33. Pickup J, Freeman S, Sutton A. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time-continuous glucose monitoring compared with self-monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ*. 2011;343, d3805.
34. Logtenberg SJ, Kleefstra N, Snellen FT, Groenier KH, Slingerland RJ, Nierich AP, et al. Pre- and postoperative accuracy and safety of a real-time continuous glucose-monitoring system in cardiac surgical patients: A randomized pilot study. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11:31–7.
35. Vlkova A, Dostal P, Musil F, Smahelova A, Zadak Z, Cerny V. Blood and tissue glucose level in critically ill patients: A comparison of different methods of measuring interstitial glucose levels. *Intensive Care Med*. 2009;35:1318.
36. Corstjens AM, Ligtenberg JJ, van der Horst IC, Spanjersberg R, Lind JS, Tulleken JE, et al. Accuracy and feasibility of point-of-care and continuous blood glucose analysis in critically ill ICU patients. *Crit Care*. 2006;10:R135.
37. Holzinger U, Warszawska J, Kitzberger R, Herkner H, Metnitz PG, Madl C. Impact of shock requiring norepinephrine on the accuracy and reliability of subcutaneous continuous glucose monitoring. *Intensive Care Med*. 2009;35:1383–9.
38. Vriesendorp TM, DeVries JH, Hollerman F, Dzoljic M, Hoekstra JB. The use of two continuous glucose sensors during and after surgery. *Diabetes Technol Ther*. 2005;7:315–22.
39. Goldberg PA, Siegel MD, Russell RR, Sherwin RS, Halickman JI, Cooper DA, et al. Experience with the continuous glucose monitoring system in a medical intensive care unit. *Diabetes Technol Ther*. 2004;6:339–47.
40. Critchell CD, Savarese V, Callahan A, Aboud C, Jabbour S, Marik P. Accuracy of bedside capillary blood glucose measurements in critically ill patients. *IntensiveCare Med*. 2007;33:2079–84.
41. Hoedemaekers CW, Klein Gunnewiek JM, Prinsen MA, Willems JL, Van der Hoeven JG. Accuracy of bedside glucose measurement from three glucometers in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2008;36:3062–6.
42. Bridges BC, Preissig CM, Maher KO, Rigby MR. Continuous glucose monitors prove highly accurate in critically ill children. *Crit Care*. 2010;14:R176.
43. Brunner R, Kitzberger R, Miehsler W, Herkner H, Madl C, Holzinger U, et al. Accuracy and reliability of a subcutaneous continuous glucose-monitoring system in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2011;39:659–64.
44. 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.
45. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, Kelly S, Johal B, Duffield K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: Randomised clinical trial. *BMJ*. 2008;337.
46. Yoo HJ, An HG, Park SY, Ryu OH, Kim HY, Seo JA, et al. Use of a real-time continuous glucose monitoring system as a motivational device for poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;82:73–9.
47. Cooke D, Hurel SJ, Casbard A, Steed L, Walker S, Meredith S. Randomized controlled trial to assess the impact of continuous glucose monitoring on HbA1c in insulin-treated diabetes (MITRE Study). *Diabet Med*. 2009;26:540–7.
48. Hammond PJ, Amiel SA, Dayan CM, Kerr D, Pickup JC, Shaw JAM, et al. ABCD position statement on continuous glucose monitoring: Use of glucose sensing in outpatient clinical diabetes care. *Pract Diab Int March*. 2010;27:66–8.
49. Ruiz de Adana MS, Rigla M; en representación del Grupo de Trabajo de Nuevas tecnologías de la Sociedad Española de Diabetes. Consenso sobre el uso de la monitorización continua de glucosa. Documento de posicionamiento. *Av, Diab*. 2009;25.
50. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 1:S11.
51. Klonoff DC, Buckingham B, Christiansen JS, Montori VM, Tamborlane WV, Vigersky RA. Continuous glucose monitoring: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2968–79.