



# **UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA**

**Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología**



## **Tesis Doctoral**

**“Utilidad clínica de la introducción precoz de la  
monitorización continua de glucosa en tiempo real combinada  
con infusión subcutánea continua de insulina en el  
tratamiento de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1”**

**Jesús Moreno Fernández**

**Córdoba, 9 de Octubre de 2016**

TITULO: *UTILIDAD CLÍNICA DE LA INTRODUCCIÓN PRECOZ DE LA MONITORIZACION CONTINUA DE GLUCOSA EN TIEMPO REAL COMBINADA CON INFUSION SUBCUTANEA CONTINUA DE INSULINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1*

AUTOR: *Jesús Moreno Fernández*

---

© Edita: UCOPress. 2017  
Campus de Rabanales  
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A  
14071 Córdoba

[www.uco.es/publicaciones](http://www.uco.es/publicaciones)  
[publicaciones@uco.es](mailto:publicaciones@uco.es)

---







**Memoria de la Tesis Doctoral presentada por**

**Jesús Moreno Fernández,**

**Licenciado en Medicina y Cirugía**

**por la Universidad de Córdoba,**

**para optar al grado de Doctor en Medicina.**

**Los Directores,**

**Dr. Justo Pastor Castaño Fuentes**

**Catedrático de Biología Celular de la**

**Universidad de Córdoba**

**Dra. M<sup>a</sup> Ángeles Gálvez Moreno**

**Jefa de Servicio de Endocrinología**

**y Nutrición. Hospital**

**Universitario Reina Sofía**





**TÍTULO DE LA TESIS:** Utilidad clínica de la introducción precoz de la monitorización continua de glucosa en tiempo real combinada con infusión subcutánea continua de insulina en el tratamiento de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1

**DOCTORANDO/A:** Jesús Moreno Fernández

### **1.1 INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS**

El trabajo de Tesis Doctoral titulado “Utilidad clínica de la introducción precoz de la monitorización continua de glucosa en tiempo real combinada con infusión subcutánea continua de insulina en el tratamiento de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1” ha sido realizado satisfactoriamente por D. Jesús Moreno Fernández, Licenciado en Medicina y Cirugía, en el Complejo Hospitalario La Mancha-Centro y Hospital General Universitario de Ciudad Real, ambos dependientes del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha, bajo nuestra dirección.

El objetivo general de esta Tesis fue aclarar el efecto clínico del inicio precoz de la monitorización continua de glucosa en tiempo real en el tratamiento con infusión subcutánea de insulina en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1. Para ello se diseñó y realizó un ensayo clínico aleatorizado cuyos resultados sobre el control glucémico, calidad de vida y seguridad son detallados en esta Tesis. El grado de aprovechamiento y la adquisición de conocimientos por parte del doctorando durante el desarrollo de esta Tesis Doctoral han sido excelentes. Prueba de ello es la publicación de datos iniciales de



esta Tesis en una de las revistas de mayor relevancia en el área de la Endocrinología y Metabolismo (cuartil 3 del Journal Citation Report), la de mayor impacto en el campo específico de conocimiento de Nuevas Tecnologías aplicadas al tratamiento de la Diabetes Mellitus (Diabetes Technology & Therapeutics, Mary Ann Liebert Inc, EEUU). Además, los datos finales de esta Tesis Doctoral han sido redactados en un artículo científico que está en revisión por otra revista de impacto del área.

Adicionalmente, el doctorando ha participado de forma relevante durante el periodo de realización de esta Tesis Doctoral, en la realización de otros trabajos de investigación relacionados con el tema de su tesis, y que se detallan a continuación.

1. Lozano M, Garcia JA, Garcia F, Lozano MC, Seco AM, **Moreno-Fernandez J**, Muñoz PA, Ferreiro C, Aguirre M. Satisfaction and quality of life evaluation in patients with type 1 diabetes mellitus treated using continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily injections. *Enferm Clin* 23:96-102, 2013.
2. **Moreno-Fernandez J**. Bolus calculators: glucometers to play with. *Av Diabetol* 29:115-9, 2013.
3. **Moreno-Fernandez J**, Seco AM, Rozas P, Delgado M, Gonzalez A, Aguirre M. Usefulness of a New Technology Unit creation for continuous subcutaneous insulin infusion treated type 1 diabetes patients. *Av Diabetol* 30:87-9, 2014.
4. **Moreno-Fernandez J**, Chico A. Bariatric surgery results in patients with type 1 diabetes mellitus on continuous subcutaneous insulin infusion therapy *Endocrinol Nutr* 2016 (aceptado, Setiembre 2016).

Por todo ello, se **autoriza** la presentación de la Tesis Doctoral.

Córdoba, 24 de Octubre de 2016.

Firma de los directores:

Fdo: Justo Pastor Castaño Fuentes

Fdo: M<sup>a</sup> Ángeles Gálvez Moreno

Handwritten signature of Justo Pastor Castaño Fuentes, written in black ink on a white background. The signature is cursive and stylized, with a long horizontal line underneath.Handwritten signature of M.ª Ángeles Gálvez Moreno, written in black ink on a white background. The signature is cursive and stylized, with a long horizontal line underneath.







# RESUMEN



## **RESUMEN**

### **Introducción**

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de enfermedades caracterizado por la hiperglucemia. La DM tipo 1 (DM1) se produce por la destrucción autoinmune de la población celular pancreática encargada de producir insulina, desarrollándose un déficit progresivo de insulina que desencadena la hiperglucemia. El tratamiento con insulina es vital en los pacientes con DM1 para mantener niveles normales de glucemia, pues retarda la aparición y enlentece el desarrollo de complicaciones por DM. La reducción de la morbilidad y mortalidad por DM1 es mayor cuando se fijan objetivos estrictos de control glucémico y se realiza un tratamiento intensivo para alcanzarlos.

La terapia con infusión subcutánea de insulina (ISCI) es una modalidad eficaz de tratamiento intensivo, capaz de reducir los valores del principal objetivo de control glucémico, la hemoglobina glicosilada ( $HbA_{1c}$ ), sin incrementar el riesgo de hipoglucemias, respecto al tratamiento con múltiples dosis diarias de insulina.

La monitorización continua de la glucosa en tiempo real (MCG-TR) permite a los pacientes disponer de información actualizada durante las 24 h sobre los niveles de glucosa. La adición de la MCG-TR a la terapia ISCI, en terapia dual, se asocia a un mayor descenso en los valores de  $HbA_{1c}$  con un menor riesgo de hipoglucemias. El principal factor que limita los resultados de la MCG-TR es la baja adherencia por parte de los pacientes. Por lo tanto, alcanzar una mayor adherencia a la MCG-TR dentro de la terapia dual podría suponer obtener beneficios adicionales sobre la salud de los pacientes con DM.



Los pacientes comienzan de forma habitual con tratamiento ISCI, y posteriormente, si no se consiguen alcanzar los objetivos de control glucémico, se añade la terapia con MCG-TR. Sin embargo, el inicio previo de la MCG-TR ofrecería la oportunidad de disponer de un tiempo prudencial para asimilar y emplear la información recibida mediante estos dispositivos en el manejo de su enfermedad, y poder aplicarlo posteriormente al tratamiento combinado con ISCI.

## **Objetivos**

El **objetivo general** de este trabajo de Tesis es valorar las diferencias en la adherencia a la MCG-TR entre un nuevo modelo de inicio precoz de ésta, antes de la terapia ISCI (MCG-TR preISCI), y el modelo tradicional que comienza antes con la ISCI y luego añade la MCG-TR (MCG-TR postISCI).

Para ello, la presente Tesis Doctoral propone los siguientes **objetivos específicos**:

- 1) Analizar las diferencias en el control glucémico ( $HbA_{1c}$ , glucemia, variabilidad glucémica e hipoglucemias) producido por MCG-TR preISCI frente a MCG-TR postISCI.
- 2) Estudiar las diferencias en la calidad de vida relacionada con la DM (CVRD) obtenidas mediante ambos modelos de inicio de terapia dual (MCG-TR preISCI y MCG-TR postISCI).
- 3) Valorar diferencias en otros aspectos clínicos (peso y requerimientos de insulina) entre ambos modelos de inicio de terapia dual (MCG-TR preISCI y MCG-TR postISCI).
- 4) Realizar un estudio de seguridad del nuevo método de inicio de terapia dual MCG-TR preISCI, y compararlo con el tradicional MCG-TR postISCI.

## Material y métodos

Para alcanzar los objetivos propuestos, se realizó un ensayo clínico de 26 semanas de duración con 22 pacientes naïve a tratamiento ISCI y MCG-TR siendo asignados (1:1) a recibir MCG-TR durante 3 semanas seguido del inicio de la ISCI (MCG-TR preISCI) o comenzar con ISCI y añadir la MCG-TR 3 semanas después (MCG-TR postISCI).

Los criterios de inclusión fueron: edad comprendida entre los 14 y los 65 años, padecer un DM1 desde 6 meses antes al inicio del estudio, acudir a revisiones en consulta durante los últimos 6 meses, valores de HbA<sub>1c</sub> entre 7-9,5% y recibir terapia previa con insulina basal y bolos de análogos de insulina rápida en las comidas.

Tras las primeras 3 semanas de tratamiento todos los pacientes dispusieron de los dispositivos duales completos para el tratamiento de su DM. No se estableció un límite mínimo de uso para la MCG-TR, siendo ambos grupos aconsejados por igual para alcanzar la mayor adherencia posible. El dispositivo electrónico dual (ISCI+MCG-TR) empleado fue el modelo Minimed Paradigm Veo<sup>®</sup> (Medtronic Inc, Northridge, EEUU). Se establecieron los mismos programas educativos en diabetes, objetivos de control y sistemas de visitas para ambos grupos de pacientes.

La HbA<sub>1c</sub> se determinó mediante un método estandarizado internacionalmente. El área bajo la curva (AUC) en hipoglucemia (AUC <70 mg/dL), el AUC en hiperglucemia (AUC>180 mg/dL) y la CVRD se midieron en condiciones basales y al final del estudio. El análisis de eventos adversos graves (EAG) incluyó: cetoacidosis diabética, eventos graves relacionados con los dispositivos, EAG independientemente de su causa. Se emplearon las pruebas no paramétricas U de Mann-Whitney y Wilcoxon para analizar, respectivamente, las diferencias de las variables entre ambos grupos y durante el seguimiento.

## Resultados

Once pacientes fueron aleatorizados a cada grupo de tratamiento (MCG-TR preISCI y MCG-TR postISCI). Los sujetos tenían una edad media de 36,6 años (59-19 años) y padecían una DM1 desde hacía  $16,8 \pm 10,6$  años. El índice de masa corporal global de los pacientes fue  $25,9 \pm 3,1$  Kg/m<sup>2</sup>. Los pacientes tenían unas necesidades diarias de insulina de  $0,73 \pm 0,32$  UI/Kg/día. Se observó una mayor adherencia a la MCG-TR en el grupo de pacientes asignados a MCG-TR preISCI al final del estudio (84,6% vs. 64,0%;  $P=0,01$ ). Se detectó con mayor frecuencia una adherencia final  $\geq 80\%$  del tiempo entre los pacientes del grupo MCG-TR preISCI que en los MCGTR postISCI (72,7% vs. 27,3%;  $P=0,043$ ). Asimismo, se observó que un mayor porcentaje de pacientes consiguieron alcanzar valores de  $HbA_{1c} \leq 7\%$  durante el seguimiento cuando la adherencia a la MCG-TR fue  $\geq 60\%$  del tiempo (54,5% vs. 31,8%,  $P=0,046$ ). Además, se detectó una reducción del  $AUC < 70$  mg/dL al final del estudio entre los pacientes del grupo MCG-TR preISCI (0,7 mg/dL/día vs. 2,7 mg/dL/día;  $P=0,009$ ). Sólo los pacientes de dicho grupo mostraron una reducción en el  $AUC > 180$  mg/dL/día (DMC -10,92 mg/dL/día; IC 95%, -3,39, -0,20;  $P=0,026$ ). Aquellos pacientes con adherencia a la MCG-TR  $\geq 80\%$  al final del estudio presentaron valores inferiores de la desviación estándar (DE) de la glucemia media intersticial dentro de un mismo día (39,5 mg/dL vs. 40,5 mg/dL,  $P=0,02$ ) y de la “mean amplitude of glycemic excursions” (MAGE) ( $119,9 \pm 32,4$  mg/dL vs.  $140,3 \pm 88,6$  mg/dL,  $P=0,022$ ). Se observó una reducción en la frecuencia de hipoglucemias durante el seguimiento sólo en el grupo MCG-TR preISCI (DMC -6,3%; IC 95%, -12,0, -0,5;  $P=0,035$ ). La frecuencia de hipoglucemias severas fue mayor al final del estudio en el grupo de pacientes asignados a MCG-TR postISCI ( $0,63 \pm 1,0$

eventos vs.  $0,0 \pm 0,0$  eventos;  $P=0,032$ ). No se detectaron hipoglucemias graves entre los pacientes del grupo MCG-TR preISCI. Los pacientes del grupo MCG-TR preISCI mostraron al final del estudio mayor satisfacción (27,3 puntos vs. 32,9 puntos;  $P=0,035$ ). No se detectaron EAG relacionados con los dispositivos duales durante el seguimiento.

## **Conclusiones**

1. La introducción precoz de la MCG-TR (MCG-TR preISCI) aumentó la adherencia a ésta en pacientes con DM1 tratados con sistemas duales.
2. Un mayor porcentaje de pacientes alcanzó valores de  $HbA_{1c} \leq 7\%$  cuando se mantuvo una adherencia mínima a MCG-TR  $\geq 60\%$ .
3. El inicio de la MCG-TR antes de la ISCI se asoció a una reducción significativa del AUC  $>180$  mg/dL y AUC  $<70$  mg/dL.
4. La VG fue menor, expresada como DE de la GMI intradía y MAGE, entre los pacientes que mantuvieron una adherencia a la MCG-TR  $\geq 80\%$  al final del estudio.
5. Los pacientes del grupo MCG-TR preISCI presentaron una menor frecuencia de hipoglucemias, así como de eventos graves.
6. Los sujetos asignados a MCG-TR preISCI mostraron una mejora en la CVRD, siendo su SF al final del seguimiento mayor que en los pacientes del grupo control MCG-TR postISCI.
7. La introducción precoz de la MCG-TR resultó ser un modelo seguro para implementar tratamientos duales.







# SUMMARY





## **SUMMARY**

### **Introduction**

Diabetes mellitus (DM) comprises a group of pathologies characterized by hyperglycemia. Type 1 DM (T1DM) is due to an autoimmune destruction of insulin-producing pancreatic cells. This mechanism develops hyperglycemia through insulin deficiency. Insulin treatment is essential in T1DM patients to achieve normal glycemic levels. This therapy produces a delay in diabetic complications. Achieving tight glycemic targets through intensive treatment provides greater reduction in morbidity and mortality.

Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) is an effective intensive treatment option. CSII reduces glycated haemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), without increasing hypoglycemia risk compared to multiple daily insulin doses.

Real-time continuous glucose monitoring (RT-CGM) provides patients 24 h updated glycemic information. RT-CGM addition to CSII (integrated therapy), is associated with greater HbA<sub>1c</sub> and hypoglycemic risk reductions. Low RT-CGM use is the main limiting factor for these results. Therefore, additional health benefits could be attained through greater RT-CGM adherence.

Normally, patients start with CSII, and RT-CGM is added subsequently if glycemic targets are not achieved. Nevertheless, starting first with RT-CGM could allow patients a valuable period to better understand and apply real-time glycemic information gained through these devices, and thereby to improve results of integrated therapy with CSII.

## **Objectives**

The **general objective** of this PhD Thesis is to evaluate differences in adherence to RT-CGM between a new model of early initiation of this monitoring, prior to CSII therapy (RT-CGM preCSII), and the traditional model wherein RT-CGM is added after CSII initiation (RT-CGM postCSII).

For this purpose, this PhD Thesis comprises the following **specific objectives**:

1. To analyze differences in glycemic control (average change in HbA<sub>1c</sub> levels, glycemic variability, hypoglycemia) caused by RT-CGM preCSII vs. RT-CGM postCSII groups.
2. To investigate DM-related quality of life (QoL) differences between both models (RT-CGM preCSII vs. RT-CGM postCSII).
3. To evaluate differences in additional clinical aspects (weight and insulin requirement) between both groups (RT-CGM preCSII vs. RT-CGM postCSII).
4. To perform a security assessment of this new model (RT-CGM preCSII) of starting sensor-augmented insulin pump therapy and compare it with the traditional RT-CGM postCSII model.

## **Material and methods**

To achieve the proposed objectives, a 26-week randomized study with 22 subjects was carried out. Patients were randomized (1:1) to start RT-CGM 3 weeks before continuous subcutaneous insulin infusion (CGM pre-CSII) or adding RT-CGM 3 weeks after continuous subcutaneous insulin infusion (CGM post-CSII).

Inclusion criteria required: age between 14 and 65 years, T1DM diagnosed for >6 months, followed-up by the investigators for at least last 6 months, HbA<sub>1c</sub> level of 7-9,5%, and treatment with basal/bolus multiple daily injections with rapid insulin analogs at mealtimes.

After the first three weeks all patients had complete integrated devices prepared for diabetes treatment. No lower limit of RT-CGM wear was settled and both groups were equally encouraged to maximize RT-CGM use. Minimed Paradigm® Veo™ system (Medtronic Inc., Northridge, USA) were the electronic devices provided for the study. The same 4-h diabetes educational program, glucose targets and scheduled contacts were settled for both groups.

Glycated hemoglobin was measured with the use of methods certified by National Glycohemoglobin Standardization Program. Average daily area under the curve (AUC) <70 mg/dL [3.9 mmol/L], average daily AUC >180 mg/dL [10.0 mmol/L]) and QoL were measured at the study begin and at the end of follow-up. Basal severe hypoglycemia frequency was calculated from 6-month previous period to study start. Reportable adverse events included hyperglycemia resulting in ketoacidosis, unexpected study-related or device-related events, and serious adverse events regardless of cause.

Mann-Whitney U and Wilcoxon signed-rank nonparametric tests were used to analyze statistical differences between groups and differences between baseline and study end, respectively.

## **Results**

Eleven patients were randomized to each treatment group (CGM pre-CSII and CGM post-CSII). Average age of patients was 36.6 yr. (59-19 yr.), with a average T1DM

duration of  $16.8 \pm 10.6$  yr. Average body mass index was  $25.9 \pm 3.1$  Kg/m<sup>2</sup>. Patients had an average total daily insulin requirement of  $0.73 \pm 0.32$  UI/Kg/day.

Higher adherence in CGM pre-CSII patients was confirmed at study end (84.6% vs. 64.0%;  $P=0.01$ ). RT-CGM final compliance greater than 80% of the time was detected more often in CGM pre-CSII patients (72.7% vs. 27.3%;  $P=0.043$ ). We detected that  $\geq 60\%$  RT-CGM adherence was associated with higher percentage of patients achieving  $HbA_{1c} \leq 7\%$  (54.5% vs 31.8%,  $P=0.046$ ).

Moreover, we detected an improvement in average daily AUC of  $<70$  mg/dL in CGM pre-CSII patients at study end (0.7 mg/dL/day vs. 2.7 mg/dL/day;  $P=0.009$ ). A reduction in AUC of  $>180$  mg/dL was detected in CGM pre-CSII patients (mean difference in change, -10.92 mg/dL/day; 95% CI, -3.39, -0.20;  $P=0.026$ ). Those patients with RT-CGM adherence  $\geq 80\%$  at the study end showed lower standard deviation (39.5 mg/dL vs. 40.5 mg/dL,  $P=0.02$ ) and mean amplitude of glycemic excursions of interstitial glucose ( $119.9 \pm 32.4$  mg/dL vs.  $140.3 \pm 88.6$  mg/dL,  $P=0.022$ ).

A hypoglycemic event frequency reduction was observed from baseline to study end only in CGM pre-CSII group (mean difference in change, -6.3%; 95% CI, -12.0, -0.5;  $P=0.035$ ). Thus, whereas no severe hypoglycemic episodes were detected or reported in the CGM pre-CSII group. CGM pre-CSII patients showed better satisfaction than CGM post-CSII patients at the study end (27.3 points vs. 32.9 points;  $P=0.035$ ).

No episodes of reportable adverse events occurred during the study follow-up.

## **Conclusions**

1. Early introduction of RT-CGM (RT-CMG preCSII) increased CGM adherence in T1DM sensor-augmented treated patients.E

2. Achieving RT-CGM adherence  $\geq 60\%$  was associated with greater patient percentage obtaining  $HbA1c \leq 7\%$ .
3. RT-CGM preCSII produced statistically significant AUC  $< 70$  mg/dL and AUC  $> 180$  mg/dL greater reductions.
4. Glycemic variability, expressed as standard deviation and mean amplitude of glycemic excursions of interstitial glucose, was lower in patients exhibiting  $\geq 80\%$  RT-CGM adherence
5. RT-CGM preCSII patients showed less hypoglycemic frequency and severe hypoglycemia events.
6. RT-CGM preCSII patients achieved better DM related QoL, higher satisfaction was reported at the end of the study by these patients.
7. Starting RT-CGM before CSII is a safe way of sensor-augmented pump therapy initiation.









# INDICE



## INDICE

<b>1. Agradecimientos.....</b>	<b>1-6</b>
<b>2. Abreviaturas.....</b>	<b>7-12</b>
<b>3. Prefacio.....</b>	<b>13-20</b>
<b>4. Introducción.....</b>	<b>21-56</b>
<b>5. Justificación e hipótesis de trabajo.....</b>	<b>57-64</b>
<b>6. Objetivos.....</b>	<b>65-70</b>
<b>7. Material y métodos.....</b>	<b>71-90</b>
<b>8. Resultados.....</b>	<b>91-124</b>
<b>9. Discusión.....</b>	<b>125-148</b>
<b>10. Conclusiones.....</b>	<b>149-154</b>
<b>11. Bibliografía.....</b>	<b>155-172</b>
<b>12. Anexos.....</b>	<b>173-203</b>



# 1. AGRADECIMIENTOS



## **1. Agradecimientos.**

Este trabajo no podría haberse realizado sin la labor y dedicación de mis directores Dra. Dña. M<sup>a</sup> Ángeles Gálvez Moreno y Dr. D. Justo Pastor Castaño Fuentes, a los que agradezco profundamente haberme dedicado su tiempo. No puedo dejar de dar las gracias al segundo, Dr. D. Justo Pastor Castaño Fuentes, por su tarea en la tutela de este laborioso proceso.

Otras personas han ayudado a que esta Tesis Doctoral vea la luz. El Dr. D. Pedro Benito López por su labor en mi formación académica y laboral, así como en la primera fase de esta Tesis Doctoral. La Dra. Dña. Inés Gómez García y el Dr. D. Miguel Aguirre Sánchez-Covisa, Jefes de Sección que han facilitado en todo lo posible mi labor investigadora dentro de la vorágine asistencial en la que los clínicos nos vemos inmersos día a día.

No puedo olvidar tampoco a las Diplomadas Universitarias en Enfermería y Educadoras en Diabetes, Dña. Montserrat Gázquez Aranda y Dña. Marta Pedroche que han colaborado codo con codo en la labor asistencial de este trabajo.

A mi familia, que me ha apoyado y animado. Gracias Elvira, que sin saberlo me dabas el mayor regalo posible.

Toda vuestra huella queda grabada en mí. Gracias.









## 2. ABREVIATURAS



## 2. Abreviaturas.

ADA: American Diabetes Association.

AGC: autoevaluación de la glucemia capilar.

AUC: area under the curve.

AVD: actividades de vida diaria.

CH: carbohidratos.

CV: calidad de vida.

CoV: coeficiente de variación.

CVRD: calidad de vida relacionada con diabetes mellitus.

DCCT: Diabetes control and complications trial.

DE: desviación estándar de la media.

DCM: diferencia de cambio en la media.

DII: dispositivo de infusión de insulina.

DM: diabetes mellitus.

DM1: diabetes mellitus tipo 1.

DM2: diabetes mellitus tipo 2.

EAG: eventos adversos graves.

EDIC: Epidemiology of diabetes interventions and complications.

EsDQoL: Diabetes Quality of Life (versión española)

GCA: glucemia capilar en ayunas.

GMC: glucemia media capilar.

GMI: glucemia media intersticial.

HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glicosilada.

IC: intervalo de confianza.

ISCI: infusión subcutánea continua de insulina.

JDRF: Juvenile diabetes research foundation.

MAGE: mean amplitude of glycaemic excursions.

MCG: monitorización continua de glucosa.

MCG-TR: monitorización continua de glucosa en tiempo real.

MDI: múltiples dosis diarias de insulina.

SF: satisfacción.

STAR: Sensor-augmented pump therapy for A1C reduction.

VG: variabilidad glucémica.

VGD: variabilidad glucémica dentro del día.







## **3. PREFACIO**



### 3. Prefacio.

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de enfermedades del metabolismo de la glucosa caracterizado por la hiperglucemia debida al defecto en la síntesis, secreción y/o acción de la insulina. Esta hiperglucemia puede producir complicaciones agudas como la cetoacidosis diabética y el coma hiperosmolar, o bien secuelas a largo plazo en diferentes órganos: nefropatía, retinopatía y neuropatía diabéticas, cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular (1).

La DM se clasifica en diversos tipos. La forma más frecuente es la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) provocada por una resistencia a la acción de la insulina inadecuadamente compensada por su propia secreción (2).

En cambio, la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) aparece en individuos genéticamente susceptibles, en los que diversos factores ambientales desencadenan una respuesta inmunitaria contra las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos encargadas de la producción de insulina. La destrucción autoinmune de esta población celular genera el déficit progresivo de insulina causante de la hiperglucemia. La insulinopenia conduce a un desenlace fatal si no se realiza tratamiento sustitutivo con insulina exógena (3).

La DM1 supone un 10% de los casos de DM en España, con una incidencia ajustada por edad de 11-20 casos por cada 100.000 habitantes/año (4,5), que se incrementa a un ritmo del 3% anual en los últimos 30 años (6,7).

Más de la mitad de los casos de DM1 se diagnostican en la edad pediátrica, por lo que el periodo potencial para el desarrollo de complicaciones por hiperglucemia es muy largo (8).

Ambas circunstancias, justifican la importancia científica y social de la enfermedad.

El control intensivo de la DM1 retrasa y enlentece el desarrollo de las complicaciones por diabetes (9). Los objetivos de control intensivo son: glucemia antes de las comidas entre 70 y 120 mg/dL, glucemia tras las comidas inferior a 180 mg/dL, al menos una glucemia semanal a las 3:00 de la madrugada superior a 65 mg/dL, y unos valores de hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>) dentro del rango de normalidad. De esta forma, el tratamiento intensivo con insulina debe ser la norma de tratamiento de los pacientes con DM1 (1). Su principal efecto colateral y limitación es el aumento del riesgo de desarrollar hipoglucemias. Existen dos modelos de tratamiento intensivo con insulina, la terapia con múltiples dosis diaria de insulina (MDI) y la infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) (9).

El tratamiento con MDI consiste en la administración de tres o más inyecciones subcutáneas de insulina al día mediante viales o plumas precargadas. La terapia ISCI se realiza mediante un dispositivo electrónico externo que administra la insulina a nivel subcutáneo de forma semiautomática. La ISCI produce mejor control glucémico en adultos con DM1 sin incrementar la frecuencia de hipoglucemias, permitiendo además mayor flexibilidad en las actividades de vida diaria (AVD) de las personas con DM (10).

Para alcanzar los objetivos de tratamiento con ambas terapias es esencial la autoevaluación de glucemia capilar (AGC) y los ajustes de la dosis de insulina administrada por el propio paciente con diabetes. La AGC aporta información sobre la influencia en los niveles de glucemia de la alimentación, actividad física, efecto de la medicación, eventos descompensadores, así como alerta sobre la presencia de hiper o hipoglucemia (11).

Desde el año 2006 existe la posibilidad de realizar monitorización continua de glucosa en tiempo real (MCG-TR). La MCG-TR permite visualizar, aproximadamente cada 5 minutos, los valores de glucosa del intersticio subcutáneo en un dispositivo electrónico externo (12). Se ha demostrado que la MCG-TR mejora el control glucémico de los pacientes en tratamiento intensivo con insulina (13).

Los resultados de la terapia integrada, ISCI unida a MCG-TR, generan grandes expectativas en pacientes y profesionales. Su eficacia depende fundamentalmente de la correcta adquisición y posterior aplicación de conocimientos en DM relativamente complejos, y de la adherencia del paciente a la MCG-TR (12–14). Este aspecto, junto con su elevado coste, la convierten en uno de los mayores retos asistenciales en la actualidad, planteando un dilema en su forma de integración en el sistema sanitario (15).

Sin embargo, dada su reciente incorporación al arsenal terapéutico de la DM, existe poca información en la metodología para la aplicación adecuada de este tipo de tratamiento combinado.









## 4. INTRODUCCION



#### 4. Introducción.

La DM1 es una enfermedad inmunoinflamatoria crónica producida por una destrucción selectiva de las células beta del páncreas mediada por linfocitos T activados. Tras un periodo variable en el que el paciente permanece asintomático, la masa de células productoras de insulina llega a un nivel crítico y se presenta la sintomatología clásica (poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso), con una tendencia a la cetosis y la muerte si no se instaura tratamiento con insulina exógena(16).

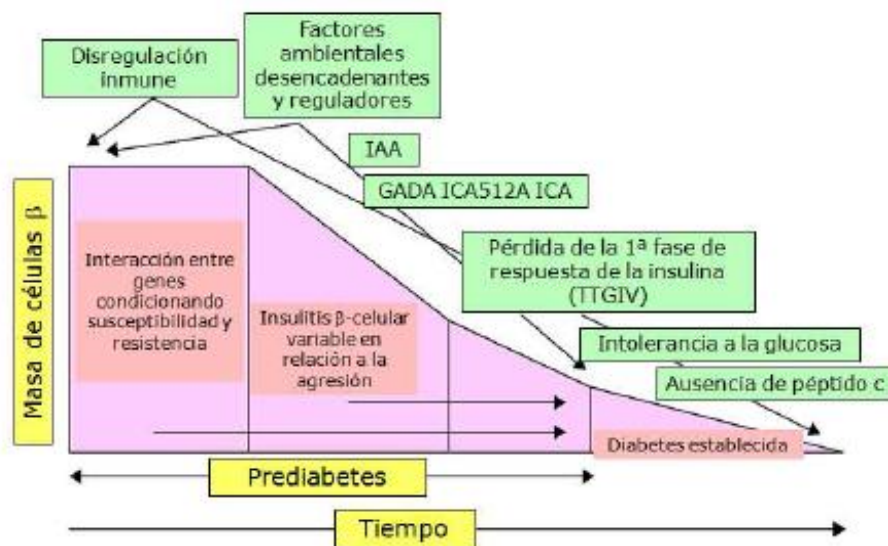


Figura 1. Etiopatogenia de la DM1. Adaptado de Atkinson et al (17).

La interacción inicial de los genes y de los factores ambientales actuaría como factor desencadenante de la respuesta inmunológica, con la aparición posterior de anticuerpos antipancreáticos como el primer signo de destrucción celular beta, seguida de la primera fase de secreción de insulina.

La incorporación del tratamiento con insulina exógena y el uso en el tratamiento de la DM modificó la semiología de la propia enfermedad. Desde entonces los pacientes no se ven abocados a fallecer en una cetosis caquética a corto-medio

plazo. Sin embargo, al aumentar la esperanza de vida se prolongaba el tiempo posible para la aparición y desarrollo de complicaciones crónicas por DM (16–23).

La primera insulina comercializada contenía numerosas impurezas y presentaba variabilidades de eficacia de hasta el 25% de lote a lote. La mejora de las técnicas de fabricación permitió producir fórmulas de alta calidad de origen bovino y porcino. Las preparaciones de acción prolongada se desarrollaron para permitir un menor número de inyecciones diarias. En el último tramo del siglo XX se consiguieron insulinas humanas recombinantes que minimizaban la posibilidad de alergias a insulina y lipodistrofia mediada por inmunidad. Los análogos de insulina marcan el último paso en el camino para desarrollar nuevas insulinas con un perfil de acción lo más fisiológico posible (24).

De la misma forma, los métodos de administración de insulina exógena han ido mejorando a lo largo de la historia más reciente de la medicina. Las primeras inyecciones utilizadas en pacientes con DM fueron intramusculares, fabricadas en cristal combinado con metal, y de uso único. Progresivamente evolucionaron hasta modelos subcutáneos de plástico. En los años siguientes se fueron desarrollando diferentes modelos de plumas de insulina, cada vez más pequeños, discretos y precisos.

Una de las modalidades más recientes de administración de insulina a nivel subcutáneo se basa en un dispositivo electrónico externo que inyecta la insulina de manera continua y regulada debajo de la piel. Aunque el primer prototipo de este dispositivo de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI), conocido comúnmente como “infusor” o bomba de insulina, apareció en 1967, no fue hasta finales de los años 70 cuando se comercializó el primer dispositivo de este tipo. Posteriormente el desarrollo tecnológico permitió disponer de dispositivos portátiles

que podían ser utilizados con facilidad en la vida real de los pacientes con DM (“microinfusores”) (25,26).

#### **4.1 Infusión subcutánea continua de insulina.**

La ISCI consta de una serie de elementos:

- Dispositivo de infusión de insulina (DII).

El DII es un aparato electrónico externo, aproximadamente del tamaño de un buscapersonas, que se encarga de controlar la cantidad y ritmo de administración de la insulina. Funciona con una batería que requiere recambio regular. El DII es programado con una perfusión basal de insulina (en UI/hora) que asemeja la secreción basal endógena de insulina por parte del páncreas. Además, permite la administración voluntaria por parte del paciente de bolos de insulina prandiales o ante situaciones de hiperglucemia. La perfusión de insulina puede ser suspendida voluntariamente por el paciente en cualquier momento o de manera automatizada por el propio DII ante hipoglucemia o previsión de hipoglucemia en los modelos más modernos. La cantidad de insulina deseada a administrar, en UI/hora en la basal ó UI en los bolos, es traducida por un software interno en microimpulsos de un émbolo sobre el contenedor de insulina. El software incluido en el DII detecta y alerta además ante posibles errores en la infusión de insulina, agotamiento de la batería o de la insulina en el reservorio, entre otros.

- Depósito o “reservorio” de insulina.

El depósito de insulina es un contenedor externo de insulina que queda incluido dentro del DII, centrado en el émbolo. Su volumen oscila entre los 1.8 cc y 3cc, equivalentes a 180-300 UI de insulina en las concentraciones empleadas habitualmente. Los depósitos de insulina son de un solo uso, y deben ser sustituidos cada 3 días por uno nuevo.

- Catéteres para la insulina.

El catéter de insulina conecta el depósito de insulina con el tejido celular subcutáneo, donde se inserta un microcateter de 6 a 9 mm de longitud mediante una aguja guía con su correspondiente pinchador. La aguja guía es retirada una vez se coloca el catéter en la localización deseada. Cada catéter es de un solo uso, y también debe ser sustituido cada tres días por uno nuevo.

La utilización de este material por parte de los pacientes con DM requiere de formación específica en programas educativos centrados en estos aspectos (25,27–29). En la Imagen 1 puede observarse la forma en que quedan situados en el cuerpo los diferentes componentes de una terapia ISCI.



Imagen 1. Elementos de una terapia ISCI. DII, dispositivo de infusión de insulina.

#### 4.1.1 Control glucémico:

##### - Hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>):

La HbA<sub>1c</sub> es una proteína sanguínea que resulta de la unión de la hemoglobina con diferentes glúcidos. La HbA<sub>1c</sub> refleja el control glucémico a largo plazo, siendo una medida más exacta y estable que la glucemia capilar en ayunas. La HbA<sub>1c</sub> es el principal parámetro del seguimiento clínico de la hiperglucemia en las personas con DM (1,30).



Los resultados del estudio Diabetes control and complications trial (DCCT) reflejaron los beneficios que podían alcanzarse mediante tratamiento intensivo con unos objetivos de control glucémico más estrictos que hasta los entonces considerados por las sociedades científicas. En dicho estudio, el tratamiento intensivo produjo una reducción significativa del riesgo de complicaciones microvasculares [retinopatía diabética 76% (IC 95% 62-85%,  $P<0,001$ ), nefropatía diabética 54% (IC 95% 19-74%,  $P<0,04$ ), neuropatía diabética 60% (IC 95% 38-74%,  $P<0,002$ )] frente al tratamiento convencional (9). El seguimiento a largo plazo de ambas cohortes de pacientes mostró una reducción adicional del riesgo de aparición de complicaciones macrovasculares [cualquier enfermedad cardiovascular 42% (IC 95% 9-63%,  $P=0,02$ ); infarto agudo de miocardio no fatal, infarto cerebral o muerte por enfermedad cardiovascular 57% (IC 95% 12-79%,  $P=0,02$ )] (31). En este estudio se emplearon dos modelos de tratamiento intensivo para alcanzar objetivos de control estrictos, la MDI con 3 o más dosis diarias de insulina y la terapia con ISCI (32).

El grupo de trabajo del Dr. Pickup en Reino Unido fue el primero en experimentar con éxito la aplicación de DII externos a nivel subcutáneo para el tratamiento de pacientes con DM1 a finales de la década de los 70 (33–35). Aunque no fue hasta 1982 cuando se compararon de forma controlada con la MDI, con resultados positivos a favor de ISCI en el descenso de HbA1c ( $11.7\pm 0.6\%$  vs.  $10.0\pm 0.7\%$ ,  $P=0,026$ ) (36).

En la década de los 90 se desarrollan y comercializan los primeros análogos de insulina de acción rápida (lispro y aspártica) con un perfil de acción más fisiológico que la insulina humana regular, con tiempo de inicio de acción y tiempo de pico máximo de acción más cortos, facilitando el control de la excursiones glucémicas

postprandiales en pacientes con DM (24,37). Además, los análogos de insulina rápida demostraron producir menos hipoglucemias que la insulina humana regular, prometiendo sacar mayor partido a las microinfusoras preexistentes en base a su optimizada farmacocinética (38).

Poco después de su incorporación a los tratamientos ISCI (39,40), se publicaron los resultados del primer estudio controlado comparando la utilidad de los análogos de insulina rápida (lispro) en el tratamiento con MDI frente a ISCI. Los valores de HbA<sub>1c</sub> conseguidos con ISCI fueron inferiores a los obtenidos con MDI ( $7,89\pm 0,77\%$  vs.  $8,24\pm 0,77\%$ ,  $P<0,001$ ) (41). El beneficio adicional conseguido con los análogos de insulina rápida (lispro) mediante ISCI frente a MDI quedó confirmado en el mayor estudio clínico realizado comparando ambos tipos de tratamiento, el “Estudio de las Cinco Naciones”. En dicho trabajo multicéntrico que incluyó 272 pacientes con DM1, la terapia ISCI produjo una reducción añadida de  $-0,23\%$  en los valores de HbA<sub>1c</sub>, menor frecuencia de hipoglucemias graves (0,5 eventos/paciente/año vs. 0,2 eventos/paciente/año,  $P<0,001$ ) y una mejora en la calidad de vida (CV), comparado con el tratamiento con MDI (42).

Con el último cambio de siglo comenzaron a utilizarse en la práctica clínica los análogos de insulina de acción retardada en el tratamiento con MDI de las personas con DM1, ofreciendo un perfil de acción más homogéneo que la insulina NPH (43), relacionándose su uso con menor un menor número de hipoglucemias (44). En el año 2005 se publicaron los resultados de primer estudio controlado comparando la terapia MDI con análogos de insulina de acción retardada (glargina) frente a ISCI, demostrando un beneficio adicional con el tratamiento ISCI, con menor exposición glucémica sin incrementar el riesgo de hipoglucemia (45).

Durante los últimos 30 años se han publicado numerosos estudios clínicos controlados que han demostrado la utilidad de la terapia ISCI en el tratamiento de las pacientes adultos con DM1. Sin embargo, no todos han demostrado mejores resultados sobre el control glucémico que el tratamiento con MDI. Varios estudios reflejaron un efecto similar en el descenso de la HbA<sub>1c</sub> con ambas pautas de tratamiento intensivo, aunque ninguno ha demostrado que la terapia ISCI obtenga significativamente peor efecto clínico (36,46–59).

Actualmente, se considera que la terapia ISCI es capaz de producir al menos los mismos beneficios que el tratamiento MDI sobre el control glucémico, aportando un beneficio adicional en el descenso de los valores de HbA<sub>1c</sub> en pacientes adultos con DM1 (-0,30% [IC 95% -0,58% a -0,02%], I<sup>2</sup>=64,5%) (10).

#### - **Glucemia capilar e intersticial:**

##### ➤ **Glucemia media capilar (GMC):**

Los objetivos de glucemia establecidos para los pacientes en terapia intensiva (mediante MDI o ISCI) en el estudio DCCT fueron concentraciones preprandiales entre 70 y 120 mg/dL, postprandiales menores de 180 mg/dL y una glucemia semanal a las 03:00 a.m. mayor de 65 mg/dL (32). La GMC conseguida en el grupo de pacientes en tratamiento intensivo fue inferior a la obtenida por los pacientes en tratamiento convencional (155±30 mg/dL vs. 231±55 mg/dL, *P*<0,001), relacionándose este hallazgo con la disminución del riesgo de aparición y desarrollo de complicaciones crónicas por DM ya descrita (9).

➤ **Glucemia media intersticial (GMI):**

Ningún estudio clínico ha valorado las diferencias de la GMI entre ISCI y MDI.

➤ **Glucemia capilar en ayunas (GCA):**

La diferencia de medias de la GCA es de -14 mg/dL (IC 95% -24 mg/dL a -4 mg/dL,  $I^2$  71%) a favor de la ISCI comparado con MDI. Teniendo en cuenta solo los estudios de pacientes mayores de 18 años esta diferencia resultó ser aún mayor (DCM -16 mg/dL; IC 95%, -29, -3;  $I^2$  79%) (60).

➤ **Glucemia postprandial:**

En el meta-análisis realizado por Misso et al. se observó que la diferencia de medias en la glucemia postprandial obtenida mediante ISCI fue mayor respecto a la obtenida mediante MDI (DCM -4 mg/dL; IC 95%, -1,1, 2,0;  $I^2$  37%). Teniendo en cuenta sólo los estudios de pacientes mayores de 18 años la diferencia resultó ser aun mayor (DCM -8 mg/dL; IC 95%, -23, 8;  $I^2$  68%) (60).

**- Variabilidad glucémica (VG):**

Aunque la HbA<sub>1c</sub> es el marcador utilizado con más frecuencia para establecer el grado de control glucémico de los pacientes con DM, siendo empleado como punto esencial en la toma de decisiones terapéuticas, otros objetivos de control, como la VG, también deben ser tenidos en cuenta (61). La VG se ha relacionado con el

riesgo de desarrollar hipoglucemias graves y complicaciones crónicas por DM (62–70). El término VG hace referencia a diferentes conceptos: variabilidad día a día de la glucemia en ayunas, variabilidad en los picos hiperglucémicos postprandiales, variabilidad de la HbA<sub>1c</sub> y variabilidad en la glucemia dentro de un mismo día (VGD) (“intradía”) (71). La mayoría de autores considera la VGD como el estándar de la VG (72). Se han propuesto diferentes métodos para valorar la VG intradía. Las más utilizadas son la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CoV) de la glucemia capilar, y la amplitud media de las excursiones glucémicas (MAGE) de la glucemia intersticial en la monitorización continua de glucosa (MCG), aunque se han propuesto otros métodos (72,73). La MAGE tiene como inconvenientes subestimar las hipoglucemias, no tener en cuenta oscilaciones de la glucosa inferiores a 1DE, y no haber sido validada para MCG con los resultados obtenidos a partir de glucemias venosas en el método original (72). En pacientes con alta VG, como los tratados con insulina, algunos autores consideran que debería utilizarse la MAGE para cuantificar la VG (71,72). Sin embargo, dadas sus limitaciones, otros autores sugieren la DS como el estándar de referencia para ponderar la VG a partir de datos de MCG, al ser el método más validado, fácil de utilizar y, fundamentalmente, el que se ha relacionado con sus repercusiones clínicas en la mayoría de estudios. No deben considerarse medidas de VG el porcentaje de tiempo por encima, dentro o por debajo de niveles predefinidos de glucemia (74).

La reducción en los valores de la DE de las glucemias capilares de los perfiles de los pacientes tratados con ISCI fue mayor que la conseguida mediante MDI ( $-1,35 \pm 1,88$  mg/dL vs.  $-0,40 \pm 1,77$  mg/dL,  $P=0,039$ ) (50). El único estudio que comparó ambos tratamientos estableciendo como objetivo principal la variabilidad glucémica detectó diferencias a favor de la terapia ISCI (MAGE  $128 \pm 36$  mg/dL vs.

139±34 mg/dL,  $P=0,005$ ) (46), aunque estos resultados no fueron confirmados posteriormente en otros trabajos que valoraron la VG como objetivo secundario (75,76).

### **- Hipoglucemia:**

El concepto más aceptado para definir una hipoglucemia en pacientes con DM es un valor de glucemia  $\leq 70$  mg/dL (3,9 mmol/L), aunque se han propuesto otros (77,78). Una hipoglucemia grave es aquella que precisa de la ayuda de una tercera persona para la administración de hidratos de carbono, glucagón o tomar otras medidas correctoras (78). La estandarización reciente de estos conceptos justifica la diversidad de definiciones empleadas para la descripción de las hipoglucemias en estudios clínicos previos.

La principal contrapartida del tratamiento intensivo en los pacientes con DM es la hipoglucemia. La aplicación de objetivos más estrictos de control glucémico aumenta la posibilidad de acercarse al umbral inferior de la normoglucemia. El estudio DCCT mostró un incremento de 2 a 3 veces en la frecuencia de hipoglucemias graves en el grupo de pacientes en tratamiento intensivo respecto a los que recibieron asistencia convencional, con una media de 62 eventos por 100 pacientes/año (9). Posteriormente, la introducción de los análogos de insulina de acción rápida en la terapia ISCI redujo la incidencia de hipoglucemias comparado con el uso de insulina regular (40).

Diferentes estudios asocian el uso de la terapia ISCI con un menor número de hipoglucemias respecto al tratamiento con MDI (59). En el “Estudio de las Cinco Naciones” se observó menor frecuencia de hipoglucemias moderadas (55,4 eventos/paciente/año vs. 49,3 eventos/paciente/año,  $P=0,001$ ) y graves (0,5 eventos/paciente/año vs. 0,2 eventos/paciente/año,  $P<0,001$ ) (42). Sin embargo,

otros trabajos no han demostrado diferencias significativas (41,46,52,75,76,79,80), e incluso algunos detectaron mayor frecuencia de hipoglucemias en los pacientes tratados con ISCI (45,50). Esta diversidad de información, sumada a las diferentes definiciones de hipoglucemia empleadas en los estudios clínicos publicados, podría explicar porqué las revisiones sistemáticas y meta-análisis más recientes no concluyen inequívocamente que la terapia ISCI provoca menos hipoglucemias que el tratamiento con MDI (10,60,81).

De todo lo anterior se desprende que la terapia ISCI tiene, al menos, el mismo riesgo de hipoglucemias que el tratamiento con MDI, y que produce un beneficio adicional sobre el control glucémico en pacientes adultos con DM1.

#### **4.1.2 Calidad de vida (CV):**

La Organización Mundial de la Salud define la CV como la percepción de un individuo de su situación de vida, en el contexto de su cultura y sistemas de valores, en relación a sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones (82). Las personas generalmente definen su CV en términos de objetivos alcanzados, control personal, relaciones interpersonales, participación en actividades placenteras, crecimiento intelectual y posesiones materiales (83). La CV es reconocida como un objetivo importante para las personas con DM (84).

La calidad de vida relacionada con diabetes (CVRD) se puede valorar de manera específica mediante los cuestionarios Diabetes Quality of Life Questionnaire (DQoL), Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life (ADDQoL) y Problem Areas in Diabetes (PAID), siendo el primero el más ampliamente utilizado (85). El Insulin

Delivery System Rating Questionnaire (IDSRQ) es una herramienta validada para analizar la CV y las preferencias en relación al tratamiento recibido con insulina (86).

Las pautas para la administración de insulina deben adaptarse a las características de cada paciente, permitiendo la mayor flexibilidad posible para la adecuada realización de las AVD de las personas con DM, este aspecto es esencial a la hora de conseguir resultados en la mejora de la CVRD (85).

Diversos estudios han demostrado que la terapia ISCI mejora más la CVRD que el tratamiento con MDI (42,75,80), aunque este efecto no ha sido confirmado en todos los casos (52). De hecho, en algunas series la CVRD observada fue similar tanto en pacientes con DM1 tratados con MDI como en los que utilizaron ISCI (87). De esta forma, la información disponible permite asumir que la terapia ISCI mejora más la CVRD que el tratamiento con MDI, aunque el nivel de la evidencia es bajo y el riesgo de sesgos es elevado (10).

Otros estudios han valorado la CV mediante los cuestionarios SF-36 (50) y SF-12 (42), aunque estas herramientas miden en realidad el estado de salud funcional y no la CV, por lo que no se consideran métodos adecuados para la valoración de la CV (85).

#### 4.1.3 Seguridad:

La valoración de la seguridad de la terapia ISCI se puede realizar en varios niveles:

- Efectos adversos en el punto de inyección: eritema, celulitis, absceso o lipodistrofia, cicatrices y alteraciones de la pigmentación cutánea.
- Incidencias técnicas:
  - a) Precipitación de insulina en el catéter
  - b) Caída de catéter



- c) Oclusión de catéter
- d) Fallo técnico de la microinfusora

Estos eventos pueden generar situaciones eventuales de riesgo para los pacientes en terapia ISCI, y llevar en pocas horas a una situación de hiperglucemia por falta de insulina, que si es mantenida en el tiempo puede acabar en una cetoacidosis diabética, e incluso producir la muerte.

El análisis de seguridad de estos puntos en estudios controlados revela una tasa baja de eventos adversos (Tabla 1), sin diferencias respecto a los observados en los pacientes que siguieron tratamiento con MDI, aunque no todos los trabajos hacen referencia explícita del total de posibles eventos. En ocasiones, los parámetros de seguridad no se describen en el diseño o bien no se publican por otros autores (36,41,52,76,80,88). Pese a ello, la información disponible sitúa a la terapia ISCI como un tratamiento seguro en el tratamiento de la DM1, con un riesgo similar al tratamiento con MDI (10).

Tabla 1. Seguridad de la terapia ISCI comparado con el tratamiento con MDI.

Estudio clínico	Tipo de estudio	Nº pacientes ISCI/MDI	Patología en el punto de inyección	Precipitación de la insulina	Caidas de catéter	Oclusión catéter	Fallos técnicos	Cetoacidosis diabética	Muerte
Nathan et al (89)	C	5	1/0	NP	6	NP	2	0/0	0/0
Oslo Study (59)	P	15/15	8/0	NP	NP	NP	NP	2/0	0/0
DeVries et al (50)	C	79	NP	NP	NP	NP	NP	1/0	0/0
Cinco Naciones (42)	C	272	23/2	NP	NP	NP	NP	0/0	0/0
Hirsch et al (45)	C	100	NP	NP	NP	NP	NP	1/0	0/0
Bruttomesso et al (46)	C	39	NP	NP	NP	NP	NP	0/0	0/0
Bolli et al (75)	P	50	0/1	NP	NP	20	3	NP	0/0

Número de eventos por tipo y estudio clínico ISCI/MDI. C, cruzado; P, paralelo; NP, datos no publicados.

#### 4.1.4 Otros aspectos:

Otros aspectos importantes desde el punto de vista clínico analizados en las comparativas entre terapia ISCI y MDI son:

##### - **Peso:**

Ningún estudio controlado ha detectado diferencias significativas en el peso corporal al final del seguimiento entre los pacientes en terapia ISCI comparado con MDI (60).

##### - **Requerimientos de insulina:**

La diferencia media en las necesidades de insulina por paciente es menor entre los pacientes en terapia ISCI frente a los tratados con MDI (DMC -7 UI/día; IC 95%, -11, -3;  $I^2$  32%) (60).

#### **4.2 MCG-TR.**

La reciente introducción en la práctica clínica de la MCG intersticial mediante dispositivos portátiles mínimamente invasivos ha sido una de las innovaciones tecnológicas más importantes en el ámbito de la Diabetología, ya que ha revolucionado el tratamiento y los cuidados de las personas con DM1(90).

La MCG se clasifica según el tipo de información que aporta en retrospectiva o “en tiempo real” (MCG-TR). La MCG retrospectiva, aprobada por la FDA en 1999, fue la primera aplicada a la práctica clínica. La MCG retrospectiva aporta los datos de la glucosa intersticial a posteriori, una vez son descargados en un soporte informático adecuado, pudiendo ser entonces interpretados. La MCG retrospectiva es útil para analizar patrones glucémicos, discordancia entre cifras de HbA<sub>1c</sub> y perfiles glucémicos, detectar hipoglucemias nocturnas o hipoglucemias inadvertidas, y para valorar el efecto de la comida y ejercicio físico sobre la glucemia (12).

La MCG-TR permite obtener información sobre los valores de glucosa intersticial cada 5 ó 10 minutos durante 24 h al día. Existe un desfase fisiológico de difusión entre el plasma y el espacio intersticial de 5 a 15 minutos, por lo que la información que aparece en la MCG-TR es posterior a la detectada mediante la AGC. La precisión de la MCG-TR se mide mediante la diferencia relativa absoluta frente a un método de laboratorio estandarizado. Actualmente, esa diferencia es del 8-13% en los rangos “euglucémico” e “hiperglucémico”, y del 15-20% para el rango hipoglucémico (12). En el año 2004 se publicó el primer estudio que demuestra la

utilidad de la MCG-TR en el ámbito ambulatorio, con una diferencia relativa absoluta respecto a la AGC inferior al 15% (91).

La MCG-TR consta de los siguientes elementos:

- Sensor de glucosa:

Compuesto por un monofilamento impregnado de la enzima glucosa-oxidasa que es insertado a nivel subcutáneo mediante un pinchador específico y una aguja guía que es retirada posteriormente. La reacción bioquímica de oxidación de la glucosa del líquido intersticial mediante la enzima glucosa-oxidasa es traducida en una señal eléctrica.

- Transmisor de señal:

Es un dispositivo inalámbrico (“wireless”) con batería recargable encargado de transmitir la información electrónica desde el sensor de la glucosa hasta el visor.

- Visor de información:

Se trata de un elemento electrónico que traduce la señal transmitida, en tiempo real, en valores de glucosa intersticial, que pueden verse en una pantalla. Los modelos más recientes de DII incorporan esta tecnología en su interior, facilitando la portabilidad de la terapia dual ISCI más MCG-TR.

En la Imagen 2 pueden observarse los diferentes elementos de un sistema de MCG-TR.

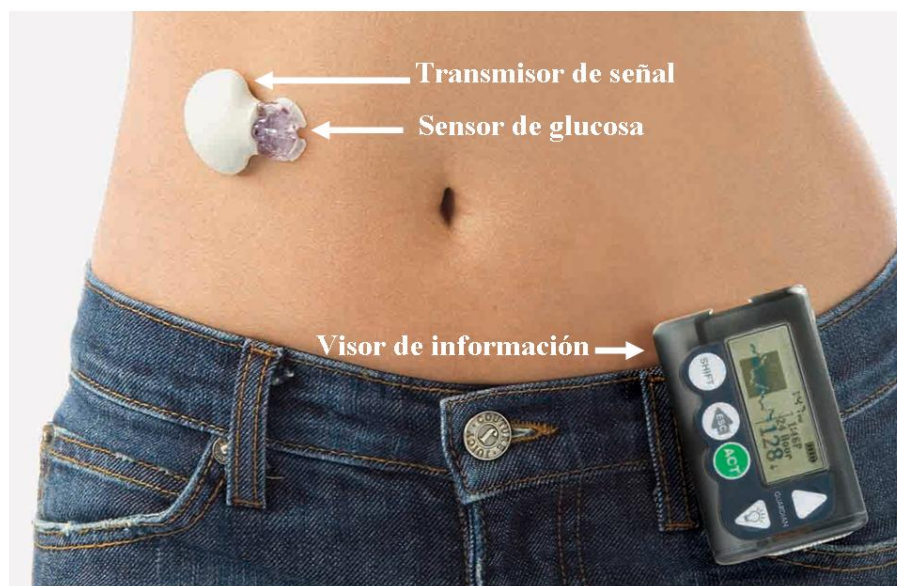


Imagen 2. Partes integrantes de un sistema de MCG-TR.

Los pacientes tratados con esta terapia reciben un programa educativo específico para el manejo adecuado de los elementos anteriores, así como para interpretar y responder a la información recibida en la MCG-TR (92–96).

#### 4.2.1 **Control glucémico:**

##### - **Hemoglobina glicosilada:**

El estudio del grupo de trabajo para la MCG de la Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) supuso un antes y un después para la MCG-TR. Se trató del primer gran estudio controlado donde pacientes con DM1 en tratamiento intensivo (ISCI o MDI) eran aleatorizados a AGC frente a MCG-TR. Aquellos sujetos con edad igual o superior a 25 años obtuvieron una mayor reducción en las cifras de HbA<sub>1c</sub> (DMC -0,53%; IC 95%, -0,71, -0,35;  $P < 0,001$ ) al recibir tratamiento con

MCG-TR respecto a aquellos que continuaron exclusivamente con AGC. Este beneficio se relacionó con la adherencia a la MCG-TR, el 83% de los pacientes de este grupo de edad utilizaron la MCG-TR durante al menos 6 días por semana (97). La capacidad de la MCG-TR para producir mayor descenso en los valores de HbA<sub>1c</sub> que la AGC se produce incluso en pacientes con HbA<sub>1c</sub><7% (DMC -0,27%; IC 95%, -0,47, -0,07; P=0,008) (98). Actualmente, se considera que la reducción media global conseguida con la MCG-TR es de -0,30% (IC 95% -0,43% a -0,17%, I<sup>2</sup> 47,2%), siendo la frecuencia de uso de la MCG-TR el principal determinante de los resultados sobre el control glucémico. Cada incremento de un día por semana en la utilización de la MCG-TR se asocia a una reducción adicional de los valores de HbA<sub>1c</sub> de -0.15% (IC 95% -0,194% a -0,106%) comparado con la AGC (13).

#### - **Glucemia capilar e intersticial:**

Ningún estudio ha valorado diferencias entre la utilización de la MCT-TR frente a la AGC en los valores de GMC, GMI, glucemia capilar en ayunas o postprandial en pacientes con DM1 en tratamiento intensivo con MDI.

#### - **Variabilidad glucémica:**

La VG solo ha sido valorada a través de un estudio en el subgrupo de pacientes con DM1 y HbA<sub>1c</sub><7%. En este perfil de sujetos, la MCG-TR no ha demostrado conseguir mejores resultados que la AGC en los valores de DE o MAGE (99). Otros dos estudios publicados donde se comparaba la AGC frente a la MCG-TR en

pacientes adultos con DM1 tratados mediante MDI no valoraron la variabilidad glucémica (97,98).

#### - **Hipoglucemia:**

Ninguno de los estudios que han comparado la MCG-TR con la AGC en pacientes con DM1 tratados con MDI ha detectado diferencias en la incidencia de hipoglucemias severas entre AGC o MCG-TR (97–99). Sin embargo, en el estudio JDRF el objetivo secundario combinado  $HbA_{1c} < 7\%$  y no padecer hipoglucemias graves fue alcanzado por mayor porcentaje de pacientes mediante la MCG-TR frente a la AGC (30% vs. 7%,  $P=0,006$ ) (97). En el estudio Sueco, la utilización de la MCG-TR produjo mayor descenso que la AGC del tiempo en hipoglucemia  $< 63$  mg/dL (DMC  $-0,49$  h/día; IC 95%,  $-0,26$  ,  $-0,76$ ;  $P=0,03$ ), con una reducción del 59% respecto a los valores basales. En dicho trabajo, no se detectaron diferencias en la incidencia total de hipoglucemias entre ambos grupos, aunque sí en el número de hipoglucemias nocturnas  $< 63$  mg/dL a favor de la MCG-TR ( $0,21 \pm 0,32$  vs.  $0,30 \pm 0,31$ ,  $P=0,009$ ) (98). En aquellos pacientes con  $HbA_{1c} < 7\%$ , el uso de la MCG-TR produjo un mayor descenso que la AGC en el tiempo medio diario  $< 60$  mg/dL de glucemia intersticial (18 min/día vs. 35 min/día,  $P=0,02$ ) (99).

#### 4.2.2 **Calidad de vida:**

En el estudio JDRF se valoró la CVRD mediante el cuestionario PAID, detectándose una mejora en la CVRD en pacientes mayores de 18 años asignados a MCG-TR comparado con la AGC (100).

### 4.2.3 Seguridad:

Al analizar los datos de seguridad de los estudios que comparan la MCG-TR frente a AGC en pacientes con DM1 tratados con MDI se observa un perfil de seguridad similar a la AGC (Tabla 2).

Tabla 2. Seguridad de la MCG-TR comparada con AGC.

Estudio clínico	Tipo de estudio	Nº pacientes MCG-TR/AGC	Patología en el punto de inserción sensor	Caídas sensor	Fallo señal u otro error técnico	Cetoacidosis diabética	Muerte
JDRF (97)	P	165/157	0	NP	NP	0/1	0/0
JDRF HbA <sub>1c</sub> <7% (99)	P	67/62	NP	NP	NP	0/0	0/0
Sueco (98)	P	62/58	NP	NP	NP	1/0	0/0

Número de eventos por tipo y estudio clínico MCG-TR/AGC. C, cruzado; P, paralelo; NP, datos no publicados.

### 4.2.4 Otros aspectos:

#### - **Peso:**

No se han publicado resultados respecto al peso en estudios donde se compare la MCG-TR con la AGC en pacientes con DM1 tratados con MDI.

#### - **Requerimientos de insulina:**



De la misma forma, tampoco se han publicado resultados respecto a las necesidades de tratamiento insulínico.

### **4.3 Tratamiento combinado ISCI más MCG-TR.**

La adición de la MCG-TR a un sistema ISCI permite mejorar el control glucémico y la CV de los pacientes con DM1, beneficios que están directamente relacionados con la frecuencia de utilización de la MCG-TR (10).

Los modelos más recientes de dispositivo ISCI, Animas Vibe® (Animas Ortho Clinical Diagnostics, UK), Medtronic Paradigm Veo® (Medtronic Inc, Northridge, EEUU) y Medtronic Paradigm 640G (Medtronic Inc, Northridge, EEUU) permiten integrar la información de la MCG-TR en la propia ISCI, ofreciendo no solo la información en valores y tendencias de glucosa intersticial, sino también la posibilidad de suspensión automática en caso de hipoglucemia en el caso del dispositivo Paradigm Veo® (Imagen 3). En los dos modelos de Medtronic®, cuando el sensor de la glucosa registra un valor de glucemia igual o inferior al umbral preestablecido el sistema integrado emite una alarma. Si el paciente no responde a esta alarma se suspende la infusión de insulina en el DII por un tiempo máximo de 2 h, tras el cual se reactiva la perfusión basal de insulina. El paciente puede intervenir en cualquier momento de este periodo de para continuar en suspensión o reactivar la infusión de insulina. El último modelo comercializado de DII durante el año 2015, Medtronic Paradigm 640G® (Medtronic Inc, Northridge, EEUU), permite además la suspensión en previsión de hipoglucemia y reactivación en euglucemia, mediante el

mismo método de establecimiento previo de umbrales de glucemia intersticial para estas funciones.

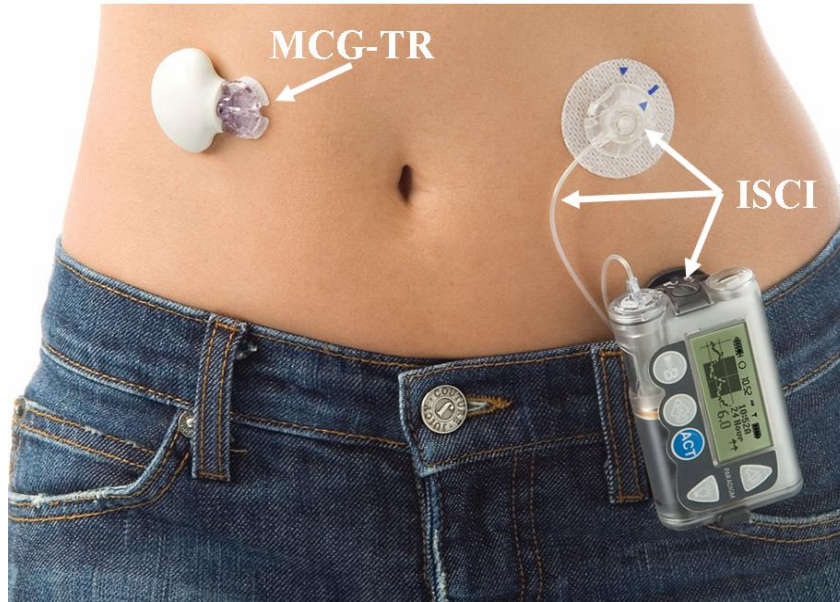


Imagen 3. Terapia dual (ISCI más MCG-TR) en el modelo Paradigm Veo®.

#### 4.3.1 Control glucémico:

##### - Hemoglobina glicosilada:

La terapia dual ISCI más MCG-TR es claramente superior al tratamiento con MDI en pacientes con DM1, ya que consigue un descenso adicional en las cifras de HbA<sub>1c</sub> de -0,6% (IC 95%, -0,8, -0,4;  $P < 0,001$ ). El porcentaje de pacientes que consigue alcanzar un valor de HbA<sub>1c</sub> < 7% a 12 meses es superior con terapia dual que con MDI (34% vs. 12%,  $P < 0,001$ ) (101). La diferencia en la reducción de los valores de HbA<sub>1c</sub> entre terapia dual y tratamiento con MDI es de -1.10% (IC 95%, -1,47, -0,73;  $P < 0,001$ ) en pacientes adultos y HbA<sub>1c</sub> basal > 8,2% (102). La

adherencia a la MCG-TR es considerada el principal factor limitante de la reducción de la HbA<sub>1c</sub>, de hecho, como puede observarse en la Imagen 4, una frecuencia elevada en la utilización de la MCG-TR se asoció con una mayor reducción de los niveles de HbA<sub>1c</sub> ( $P=0,003$ ) (101).

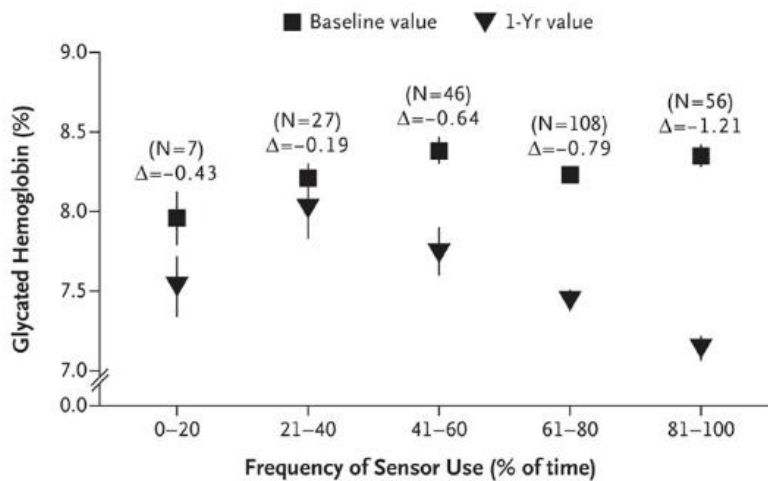


Imagen 4. Adherencia a MCG-TR y descenso de HbA<sub>1c</sub> (101). Valores expresados en medias (cuadrados y triángulos) y DE (líneas). Los números expresan la reducción en los valores de HbA<sub>1c</sub> desde el inicio al final del estudio.

En el año 2008, Hirsch et al publicaron los datos del primer gran estudio controlado (STAR 1) que valoró la utilidad de la terapia dual ISCI más MCG-TR comparado con ISCI más AGC. En este trabajo no se observaron diferencias en los valores de HbA<sub>1c</sub> entre ambos grupos de forma global a los 6 meses. Sin embargo, se pudo constatar de nuevo la importancia de la frecuencia de uso de la MCG-TR para alcanzar beneficios en el control glucémico, pues el subgrupo de pacientes con una adherencia a la MCG-TR superior al 60% alcanzó mayores descensos de las cifras de HbA<sub>1c</sub> que el grupo de pacientes asignados a ISCI más AGC ( $P=0,0456$ ). Se estimó que por cada 10% de incremento en el tiempo de utilización de la MCG-TR se podía incrementar en un 41% la probabilidad de alcanzar una reducción de -

0,5% en la HbA<sub>1c</sub> (103). Ajustando por el valor basal de HbA<sub>1c</sub> la potencia en la mejora es de -0,43% (IC 95%, -0,19, -0,75%;  $P=0,009$ ) (104).

Además, la terapia integrada, ISCI combinada con MCG-TR, disminuye más los valores de HbA<sub>1c</sub> que el tratamiento ISCI más AGC en pacientes adultos con DM1 y pobre control glucémico (HbA<sub>1c</sub> inicial próxima a 9,0%). De nuevo, el factor que más influyó en los resultados glucémicos fue la adherencia a la MCG-TR, pues los pacientes con una frecuencia de utilización mayor o igual al 70% del tiempo consiguieron mayor descenso de los valores de HbA<sub>1c</sub> que aquellos que solo disponían de ISCI más AGC (-0,96±0,93% vs. -0,55±0,93%,  $P<0,001$ ) (105).

La prolongación a medio plazo (18-36 meses) de algunos de estos estudios confirma el efecto beneficioso de la terapia dual sobre el control glucémico de forma mantenida en el tiempo (106,107).

La potencia en la reducción de la HbA<sub>1c</sub> mediante terapia dual frente a la ISCI aislada es de similar intensidad al perjuicio producido al “apagar” la MCG-TR de un tratamiento combinado ISCI más MCG-TR. En el estudio SWITCH, pacientes con DM1 en tratamiento con ISCI durante al menos 6 meses y *naive* para MCG-TR, fueron distribuidos de forma aleatoria a “encender” la MCG-TR o continuar con ella “apagada” durante 6 meses, tras lo cual se cruzó la intervención durante 4 meses más (108). Durante el seguimiento, los valores de HbA<sub>1c</sub> descendieron continuamente mediante la MCG-TR “encendida”, y su “apagado” produjo la tendencia a la vuelta a sus valores iniciales (Imagen 5) (109).

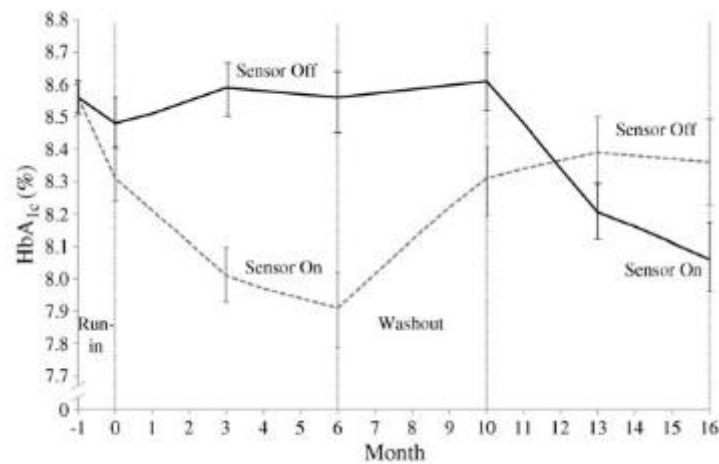


Imagen 5. Evolución de los valores de HbA<sub>1c</sub> en periodos de sensor “apagado” y “encendido” en el estudio SWITCH (109). Valores expresados en Media±DE. HbA<sub>1c</sub> en pacientes aleatorizados a Sensor “encendido/apagado” (On/Off, línea puntos) o “apagado/encendido” (Off/On, línea continua). Mes -1 a 0: periodo introducción (Run-in). Meses 0 a 6: primer periodo. Meses 6 a 10: periodo de lavado (“washout”). Meses 10 a 16: segundo periodo.

#### - **Glucemia capilar e intersticial:**

La terapia dual produce mayor descenso en la GMC que la ISCI aislada en pacientes con pobre control glucémico (-30,6±54,0 mg/dL vs. -10,8±39,6 mg/dL,  $P<0,005$ ) (105). Igualmente, los niveles de GMI alcanzados son menores entre los pacientes con terapia dual frente a la ISCI (159 mg/dL vs. 170 mg/dL,  $P<0,001$ ) (109).

#### - **Variabilidad glucémica:**

La terapia dual consigue mayor reducción de la VG que la ISCI ajustada mediante AGC expresada en DE (-15,8 mg/dL vs. -5,7 mg/dL,  $P<0,005$ ) y MAGE (-27,5

mg/dL vs.  $-16,2$  mg/dL,  $P < 0,005$ ) en pacientes con pobre control glucémico (105). Posteriormente, estos resultados se confirmaron parcialmente en el estudio SWITCH, donde la VG estimada mediante la DE de 24 h fue significativamente menor durante el periodo de sensor “encendido” que con el dispositivo “apagado” ( $77 \pm 21$  mg/dL vs.  $71 \pm 20$  mg/dL,  $P = 0,0007$ ) (109). Sin embargo, no todos los estudios han detectado un beneficio adicional de la MCG-TR asociada a ISCI en este sentido (104). No obstante, la VG no ha sido valorada por todos los trabajos que analizan la utilidad clínica de la terapia dual ISCI más MCG-TR (101–103).

#### - **Hipoglucemia:**

Pese a la mejora de los parámetros de control glucémico descritos previamente, la terapia dual no incrementa la frecuencia de hipoglucemias graves (101,102,104,105,109). Solo el estudio STAR 1 mostró una tendencia a un aumento de hipoglucemias graves en los pacientes tratados con terapia combinada (14 eventos vs. 11 eventos,  $P = 0,04$ ), aunque el tiempo en hipoglucemia expresado como AUC inferior a 70 mg/dL fue menor en este grupo comparado con el tratamiento ISCI ( $P < 0,0002$ ) (103). En el estudio SWITCH, la reducción del tiempo en hipoglucemia  $< 70$  mg/dL fue menor en el grupo de pacientes con MCG-TR “encendida” frente a los que no dispusieron de ella (19 vs. 31 min/día,  $P = 0,009$ ) (109). Los resultados sobre la reducción del tiempo en hipoglucemia o frecuencia de hipoglucemias no han sido confirmados en otros estudios clínicos (101,102,104).

La adición de la función de suspensión automática en hipoglucemia a los dispositivos integrados obtuvo en pacientes con hipoglucemias inadvertidas una tasa de incidencia de hipoglucemias moderadas o graves significativamente menor que el

uso exclusivo de sistemas ISCI sin MCG-TR (DMC -3,6 eventos/100 pacientes/mes; IC 95% -7,5, -1,7,  $P<0,001$ ). Además, se observó como los sujetos con tratamiento integrado sufrieron menor número de hipoglucemias nocturnas ( $1,5\pm 1,0$  vs.  $2,2\pm 1,3$  eventos/paciente/semana,  $P<0,001$ ), con un 31,8% menos de hipoglucemias nocturna (110). En el mismo sentido, en el estudio ASPIRE In-Home se detectó una reducción asociada a la activación de la función de suspensión del 31,8% en las hipoglucemias nocturnas, del 37,5% en el AUC durante dichas hipoglucemias y del porcentaje de valores de glucosa intersticial nocturna  $<50$  mg/dL,  $50-60$  mg/dL y  $<70$  mg/dL ( $P<0,001$  para cada uno).

#### 4.3.2 Calidad de vida:

La terapia dual no produjo mayor beneficio en la CV global o en la CVRD en la mayoría de trabajos publicados. En el estudio JDRF los pacientes asignados de forma aleatoria a MCG-TR mostraron una mejora discreta en la subescala de componentes físicos (PCS) del cuestionario SF-12 de salud funcional (100). En el estudio Eurythmics, pacientes con un control glucémico subóptimo asignados a terapia dual obtuvieron mejor puntuación en el cuestionario PAID respecto a los que siguieron tratamiento con MDI (DMC  $-7,9$  puntos; IC 95%,  $-0,61$ ,  $-15,1$ ;  $P=0,03$ ) (102).

Los pacientes tratados con sistemas integrados mostraron mayor satisfacción (SF) y preferencia por el tratamiento recibido que aquellos tratados solo con terapia ISCI. De igual forma, refirieron mayores índices de conveniencia, aceptabilidad y eficacia con estos dispositivos frente a la AGC (111). Estos datos fueron confirmados por el estudio SWITCH donde la SF con el tratamiento recibido resultó significativamente

mayor durante el periodo de sensor “encendido” respecto al periodo de monitorización “apagada” (112).

#### 4.3.3 Seguridad:

En dos trabajos controlados se valoró la seguridad de la terapia dual frente al tratamiento con MDI. En el estudio STAR 3 no se detectaron diferencias en la incidencia de cetoacidosis diabética entre ambos grupos de pacientes, aunque hubo dos ingresos por celulitis en el sitios de inserción. Un paciente falleció en el grupo en tratamiento con MDI por parada cardíaca (101). En el estudio Eurythmics un paciente padeció una cetoacidosis diabética por fallo del DII en el grupo de terapia dual frente a dos episodios en pacientes tratados con MDI. Un total de 20 pacientes refirieron 26 eventos adversos relacionados con los dispositivos electrónicos, de los cuales 17 eran problemas dermatológicos en el sitio de inserción del catéter o del sensor (102).

La evaluación de la seguridad en los estudios clínicos controlados que comparan la terapia dual ISCI combinada con MCG-TR frente al tratamiento ISCI más AGC no ofrece diferencias entre ambos grupos de pacientes como puede observarse en la Tabla 3.



Tabla 3. Seguridad de la terapia dual frente a tratamiento ISCI más AGC.

Estudio clínico	Tipo de estudio	Nº pacientes dual/ISCI	Patología en el punto de inserción	Precipitación de la insulina	Oclusión o caída de catéter	Caída de sensor	Fallos técnicos	Cetoacidosis diabética	Muerte
JDRF (97)	P	128/128	2/0	NP	NP	NP	NP	0/1	0/0
STAR 1 (103)	P	74/72	2*	NP	NP	NP	NP	0/1	0/0
O'Connell et al (104)	P	31/31	NP	NP	NP	NP	5/0	0/0	0/0
RealTrend (105)	P	55/60	NP	NP	NP	NP	NP	2/3	0/0
SWITCH (109)	C	77/76	NP	NP	NP	NP	NP	2/4	0/0

Número de eventos por tipo y estudio clínico MCG-TR/AGC; C, cruzado; P, paralelo; NP, datos no publicados; \* tipo de tratamiento no especificado.

#### 4.3.4 Otros aspectos:

##### - **Peso:**

El efecto de la terapia dual sobre el peso no se especifica en la mayoría de trabajos publicados (102,103,105,109,110). En el estudio STAR 3 no se evidenciaron diferencias en el peso entre pacientes tratados con terapia dual frente al tratamiento con MDI (+2,4 Kg vs. +1,8 Kg,  $P=0,19$ ) (101).

##### - **Requerimientos de insulina:**

De igual forma a como ocurre con el peso, las necesidades diarias de insulina no se han valorado o publicado en la mayoría de los ensayos clínicos con dispositivos integrados (97,103–105). En el estudio RealTrend, realizado en pacientes con mal

control glucémico previo, los sujetos asignados de forma aleatoria a sistemas integrados tuvieron un incremento significativo de su dosis diaria total de insulina respecto a los tratados solo con terapia ISCI ( $6,8 \pm 17,3$  UI,  $P \leq 0,005$ ), a expensas de un mayor número de bolos de insulina al día ( $4,9 \pm 1,4$  bolos/día vs.  $3,9 \pm 1,4$  bolos/día,  $P = 0,002$ ) (105).

Así, la forma de administrar insulina con los bolos mediante terapia ISCI se modifica al incorporar la MCG-TR. Según se observó en el estudio STAR 3, los sujetos con menores valores de HbA<sub>1c</sub> se administraban mayor número de bolos de insulina y de menor cantidad, así como empleaban con más frecuencia la función de bolo ayuda que los pacientes con cifras elevadas de HbA<sub>1c</sub> (113). La función de bolo ayuda fue empleada por el 86% de los pacientes en el grupo asignado a terapia integrada del estudio Eurythmics (102). Los pacientes con MCG-TR encendida del estudio SWITCH utilizaban con más frecuencia los bolos de insulina que cuando la tenían apagada ( $6,8 \pm 2,5$  vs.  $5,8 \pm 1,9$ ,  $P < 0,0001$ ), debido a un mayor empleo del bolo ayuda ( $3,82 \pm 2,7$  vs.  $3,14 \pm 2,5$ ,  $P < 0,0001$ ) (109).







## **5. JUSTIFICACION E HIPOTESIS DE TRABAJO**



## 5 Justificación e hipótesis de trabajo.

### 5.1 Justificación:

El tratamiento intensivo de la DM se asocia a una reducción del riesgo de sus complicaciones crónicas, siendo su principal inconveniente el aumento de las hipoglucemias (9). La terapia ISCI produce un mayor descenso en las cifras de HbA<sub>1c</sub> que el tratamiento con MDI, sin incrementar la frecuencia de hipoglucemias (10). La MCG-TR consigue una disminución más potente en los valores de HbA<sub>1c</sub> que la AGC (13). La combinación de ambos en terapia dual (ISCI más MCG-TR) obtiene un beneficio adicional sobre el control glucémico frente a cualquier otro tratamiento intensivo (MDI o ISCI) con AGC (101–103,105).

De forma consistente los trabajos disponibles muestran un factor determinante esencial en los resultados obtenidos con la terapia dual, la frecuencia de uso de la MCG-TR. En el estudio STAR 1 se observó que una adherencia a la MCG-TR superior al 60% del tiempo se asoció a una mayor reducción de los valores de HbA<sub>1c</sub> (103). Otros dos estudios posteriores confirmaron estos hallazgos estableciendo la frecuencia de utilización en un 70% para producir reducciones significativas en la cifras de HbA<sub>1c</sub> (104,105), de forma que por cada 10% de incremento en el tiempo de utilización de la MCG-TR aumentaba en un 41% la probabilidad de alcanzar una reducción de -0,5% en la HbA<sub>1c</sub> (103).

La falta de utilización de la MCG-TR es el aspecto limitante en el descenso de la HbA<sub>1c</sub> según en la literatura científica (103–105). Sin embargo, el efecto de la adherencia a la MCG-TR sobre el resto de parámetros de control glucémico o variables clínicas no se ha valorado completamente.



Algunos estudios han detectado edades jóvenes (<25 años, <18 años , etc.) como predictores de baja adherencia a la MCG-TR, aunque esto no se ha observado en todos los estudios (97,104).

Este asunto es de tal importancia, que la falta de conformidad con el tiempo de uso de la MCG-TR es el principal escollo para la permanencia de los sujetos en los estudios clínicos pese a ser especificado como requisito para su inclusión por los investigadores (103). El porcentaje de salidas de pacientes atribuidas a la MCG-TR descritas en estudios controlados oscila entre el 2,7 y el 20% (102–105), aunque algunos trabajos no indican claramente la causa del abandono en el grupo intervención con MCG-TR (101,103). El estudio SWITCH, donde todos los pacientes recibieron tratamiento dual aunque de manera cruzada, reportó el mismo porcentaje de pérdidas en ambos brazos (5%) (109).

Esta falta de uso de la MCG-TR es mayor en la práctica clínica habitual, fuera de ensayos clínicos, según se desprende de los resultados preliminares obtenidos por nuestro grupo. En esta serie se observó una frecuencia de uso del 20% a los 12 meses de inicio de terapia dual en pacientes con DM1, no incluidos en ningún estudio clínico relacionado con la MCG-TR o ISCI, que disponían de esta tecnología libremente para el tratamiento de su enfermedad. Tras un año de tratamiento, 1 de cada 3 pacientes no usaba la MCG-TR pese a estar financiada a través del sistema público de salud (114). Nuestros datos se corroboraron posteriormente, describiéndose que hasta un 52% de pacientes no utilizaban la MCG-TR frente al 21% que lo hacían constantemente tras  $7,4 \pm 9,7$  meses de tratamiento (115).

Solo el estudio controlado de O'Connell et al (16% de abandonos) describió los motivos de la discontinuación de la MCG-TR. Las causas fueron: “quemado” (burden) por alarmas recurrentes, irritación de piel por adhesivos, caída recurrente del sensor por

transpiración (104). En 2011 describimos un promedio de  $7,7 \pm 7,5$  eventos de alarmas por día en pacientes que habían iniciado tratamiento dual  $5,7 \pm 3,0$  meses (116). Los motivos de la baja adherencia parecen ser algo diferentes en la práctica clínica habitual, lo que refleja una realidad compatible con la experiencia de cualquier clínico acostumbrado a la MCG-TR: equipo problemático o inexacto (64%), intrusión en la vida diarias (36%) y problemas para su reembolso por aseguradoras (29%) (115).

Por lo tanto, alcanzar una mayor adherencia a la MCG-TR dentro de la terapia dual podría suponer obtener beneficios adicionales sobre la salud de los pacientes con DM.

No existe un consenso sobre la mejor forma de comenzar una terapia dual. Los pacientes suelen iniciar el tratamiento ISCI combinándolo con la AGC que recibían previamente, tras un tiempo comienzan terapia dual añadiendo la MCG-TR (**MCG-TR postISCI**). No existe información sobre otras posibilidades de inicio de tratamientos duales.

## 5.2 Hipótesis de trabajo:

El inicio precoz de la MCG-TR englobada dentro de una terapia dual, donde posteriormente se inicie el tratamiento ISCI (**MCG-TR preISCI**), ofrecería un tiempo prudencial al paciente en el que pueda comprender, manejar y aplicar de forma más eficaz la información recibida a través de la MCG-TR, y poder así ser empleada de manera más útil en el tratamiento ISCI. De esta forma, ofrecer un tiempo de adaptación a la MCG-TR podría favorecer la adherencia a ésta, y aumentar los beneficios sobre la salud de los pacientes con DM frente al modelo tradicional de inicio de terapia dual.

De forma más estructurada:

- El modelo tradicional de comienzo de tratamiento dual (**MCG-TR postISCI**) conlleva una baja utilización de la MCG-TR en pacientes con DM1 tratados previamente con MDI.
- La adherencia a la MCG-TR es el principal factor limitante de los beneficios sobre el control glucémico.
- Una mayor frecuencia de uso de la MCG-TR se traduciría en una mayor mejora de los parámetros de control glucémico.
- Iniciar la MCG-TR antes de la ISCI (**MCG-TR preISCI**) podría aumentar la adherencia a la MCG-TR.
- Por lo tanto, el modelo de terapia dual **MCG-TR preISCI** produciría un mejor control glucémico que el método tradicional **MCG-TR postISCI**.





## **6. OBJETIVOS**



## **6 Objetivos.**

### **6.1 Objetivo general:**

El propósito de este trabajo es valorar las diferencias en la adherencia a la MCG-TR en la semana 26 entre un nuevo modelo de inicio precoz de ésta, antes de la terapia ISCI (MCG-TR preISCI), y el modelo tradicional que comienza antes con la ISCI y luego añade la MCG-TR (MCG-TR postISCI).

### **6.2 Objetivos específicos:**

- 6.2.1 Analizar las diferencias en el control glucémico ( $HbA_{1c}$ , glucemia, VG e hipoglucemias) producido por MCG-TR preISCI frente a MCG-TR postISCI.
- 6.2.2 Estudiar las diferencias en la CVRD obtenidas mediante ambos modelos de inicio de terapia dual (MCG-TR preISCI y MCG-TR postISCI).
- 6.2.3 Valorar diferencias en otros aspectos clínicos (peso y requerimientos de insulina) entre ambos modelos de inicio de terapia dual (MCG-TR preISCI y MCG-TR postISCI).
- 6.2.4 Realizar un estudio de seguridad del nuevo método de inicio de terapia dual MCG-TR preISCI, y compararlo con el tradicional MCG-TR postISCI.









## **7. MATERIAL Y METODOS**



## **7 Material y métodos.**

### **7.1 Características y diseño del estudio:**

#### **7.1.1 Tipo de estudio:**

Estudio clínico aleatorizado (1:1) prospectivo de 26 semanas de duración para valorar la intervención MCG-TR preISCI comparado con MCG-TR postISCI de la terapia dual (ISCI+MCG-TR) en el tratamiento de pacientes con DM1.

#### **7.1.2 Criterios de selección:**

##### **- Criterios de inclusión:**

Pacientes con DM1 definida por criterios clínicos y bioquímicos. Se consideró que padecían una DM1 aquellos pacientes que habían debutado con hiperglucemia antes de los 40 años junto a la semiología clásica de poliuria, polidipsia y pérdida de peso o cetosis, y que habían requerido ingreso hospitalario para inicio de tratamiento con insulina (117). Para ser incluidos en el estudio los pacientes debían de haber sido diagnosticados de DM1 al menos 6 meses antes, así como acudir de forma regular a Consultas de Endocrinología en los últimos 6 meses. La edad para inclusión en el estudio fue mayor de 14 e inferior a 65 años. Todos los pacientes tenían que haber seguido durante al menos los 4 últimos meses tratamiento intensivo con MDI antes del comienzo de la terapia dual y haber recibido un programa

educativo específico sobre su enfermedad, manteniendo pese a esto unos valores de HbA<sub>1c</sub> entre 7-9,5%. Los sujetos debían acreditar una frecuencia media de al menos cuatro autodeterminaciones glucémicas al día durante al menos los dos meses previos al inicio del tratamiento ISCI. Los pacientes no podían haber recibido previamente tratamiento con ISCI y/o MCG-TR. El resto de los criterios de selección de candidatos para indicación de tratamiento con ISCI coincidieron con los recogidos en el Boletín Oficial del Estado número 68 (19 de Marzo de 2004): historia de hipoglucemia recurrente, amplias variaciones en la glucemia preprandial, fenómeno del alba con glucemias que superen los 200 mg/dL e historia de desviaciones glucémicas severas.

- **Criterios de exclusión:**

No se incluyeron pacientes que participaran simultáneamente en otro estudio clínico, con limitaciones psíquicas o intelectuales que imposibilitaran la implementación de terapia dual, enfermedad psiquiátrica inestable en los 6 meses previos al estudio, pacientes embarazadas o durante la lactancia natural, así como aquellas con deseo gestacional activo en intensificación de tratamiento para optimizar el control glucémico. La historia de hipoglucemias inadvertidas no fue un factor excluyente para la participación en el estudio.

### **7.1.3 Intervención del estudio:**

Tras informar detalladamente a los pacientes y recoger su consentimiento, así como comprobar que el cumplimiento de todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente (1:1) mediante sobres cerrados preparados por la Unidad Hospitalaria de Apoyo a la Investigación con secuencia generada informáticamente para la distribución aleatoria en bloque. Además, en la primera visita se inició a todos los participantes una MCG retrospectiva de 6 días de duración mediante el dispositivo CGMS-Gold<sup>®</sup> (Medtronic Inc, Northridge, EEUU) para obtener su información basal. Los sujetos del estudio podían comenzar con MCG-TR durante 3 semanas seguido del inicio del tratamiento con ISCI (MCG-TR preISCI) o empezar con ISCI y añadir a las 3 semanas la MCG-TR (MCG-TR postISCI). Los participantes en la rama MCG-TR postISCI utilizaron durante las 3 primeras semanas sus valores de AGC para el ajustes de la infusión de insulina y el uso del Bolo Wizard<sup>®</sup> (Medtronic Inc, Northridge, EEUU). El bolo Wizard<sup>®</sup> (Medtronic Inc, Northridge, EEUU) es un algoritmo validado y eficaz para el cálculo de la dosis prandial de insulina y para las correcciones con insulina en situaciones de hiperglucemia . El empleo de la función bolo Wizard<sup>®</sup> se asocia a un mejor control glucémico en pacientes con DM1 tratados con ISCI (115,122–125).

La DII empleado fue en todos los casos el modelo Paradigm Veo (Medtronic, Northridge, EEUU) que permite la interconexión con un sistema de MCG-TR. En el momento del diseño e inicio del estudio éste era el único dispositivo que permitía esta posibilidad. El mecanismo de MCG-TR estaba integrado por un sensor subcutáneo recambiable cada 6 días y el transmisor MiniLink Real-Time<sup>®</sup>(Medtronic Inc, Northridge, EEUU). Todos los pacientes emplearon el glucómetro Optium Xceed (Abbott Inc, Illinois, EEUU) para la realización de AGC



al ser el único que permitía además el análisis de cuerpos cetónicos en sangre capilar durante la ejecución del estudio. Los valores de AGC fueron introducidos manualmente por los pacientes en los DII, siendo además descargados electrónicamente en las visitas médicas.

Los pacientes eran aconsejados de la misma forma en ambos grupos de intervención sobre el uso continuado y máximo de la MCG-TR, sin establecer un nivel de uso mínimo para la misma.

Todos los pacientes recibieron el mismo programa educativo sobre el manejo de tratamiento con MCG-TR de 4 h de duración (Anexo 12.1). Los sujetos de ambos grupos recibieron la misma información para la toma de decisiones en tiempo real sobre las dosis de insulina a administrar basadas en los datos ofrecidos por la MCG-TR. Las instrucciones de la terapia con insulina incluyeron recomendaciones para la modificación de la perfusión basal de insulina o del Bolo Wizard<sup>®</sup> (Medtronic Inc, Northridge, EEUU) con el objetivo de corregir las glucemias fuera del rango objetivo o tendencias hacia hipo e hiperglucemia. Se establecieron los mismos objetivos de glucemia para todos los pacientes del estudio según se puede observar en la Tabla 4.

Tabla 4. Objetivos de glucemia establecidos en el estudio.

	Objetivo (mg/dL)
Glucemia preprandial	70-130
Glucemia postprandial	<180
Glucemia nocturna (00:00 a 06:00 a.m.)	100-140

#### **7.1.4 Seguimiento:**

El número y tipo de visitas con el equipo de investigación fue el mismo para todos los participantes del estudio. Se realizaron visitas en la semanas 1, 2, 3, 4, 8, 12 y 26. En la visita inicial, así como en las visitas de la semana 12 y 26, se llevaron a cabo un examen físico completo y las mediciones de laboratorio correspondientes. Todos los dispositivos electrónicos implicados en el estudio se descargaron mediante del ordenador en cada una de las visitas médicas. El cronograma completo de visitas por semanas aparece detallado en la Tabla 5 con las actividades desarrolladas en cada una de ellas.

Tabla 5. Actividades realizadas por semana de estudio.

Tarea / Semana	1	2	3	4	8	12	26
Consentimiento	X						
Aleatorización	X						
Educación	X						
Examen físico	X					X	X
Exploraciones complementarias	X					X	X
Descarga de dispositivos	X	X	X	X	X	X	X

El diseño del estudio y plan de visitas se explica visualmente en la Imagen 6:

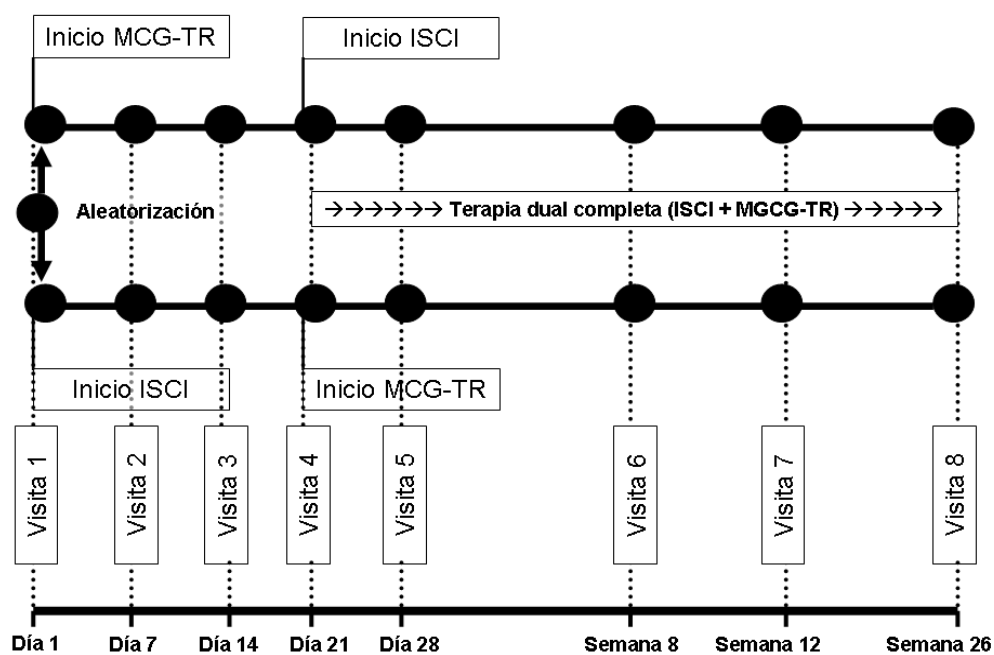


Imagen 6. Diseño del estudio y plan de visitas.

### 7.1.5 Valoración de objetivos:

#### Objetivo general:

La adherencia a la MCG-TR se estimó a partir de los datos de las descargas de los dispositivos electrónicos. La frecuencia de utilización de la MCG-TR se calculó como el porcentaje de tiempo de uso semanal en relación al 100% de tiempo máximo esperado.

#### Objetivos secundarios:

##### a) Control glucémico:

- Hemoglobina glicosilada, HbA<sub>1c</sub>:

La HbA<sub>1c</sub> fue medida mediante el Bio-Rad Variant II<sup>®</sup> (Hercules Lab, California, EEUU), certificado por el National Glycohemoglobin Standardization Program, en el Departamento de Análisis Clínicos del Hospital.

- Glucemia capilar e intersticial:

La glucemia capilar se estimó mediante la tira reactiva FreeStyle Optium (Abbott Inc, Illinois, EEUU). Esta tira reactiva permite la medición de glucosa en sangre capilar mediante amperimetría sobre la enzima GDH-NAD, a partir de 0,3 µL de muestra. Esta tira reactiva cumplía la normativa vigente ISO 15197:2003 para el análisis de la glucemia capilar durante el desarrollo del estudio, presentando una precisión (CoV 3,8-5,2%) y una exactitud ( $r=0,98$ ) adecuadas (126). Los pacientes recibieron información para una correcta realización de las determinaciones que incluyera la limpieza previa de manos, punciones en el lateral de la yema de los dedos y desechar la primera gota.

La glucemia intersticial fue estimada mediante los sensores de glucosa Sof-Sensor<sup>®</sup> (Medtronic Inc, Northridge, EEUU) que determina la concentración de glucosa mediante dos reactivos biológicos, la glucosa oxidasa y la seroalbúmina bovina (BSA).

Los valores de glucemia capilar e intersticial analizados fueron:

- Glucemia media capilar (mg/dL).

- Glucemia media intersticial (mg/dL).
- Media diaria del AUC >180 mg/dL (mg/dL/día)
- Media diaria del AUC <70 mg/dL (mg/dL/día).
- Porcentaje de controles de glucemia capilar <70 mg/dL.
- Porcentaje de controles de glucemia capilar >180 mg/dL
  
- Variabilidad glucémica:

La DE es el método más estandarizado y reproducible para valorar la VG. El CV se obtiene corrigiendo la DE al dividirla entre el valor de la glucemia media. La MAGE es una media de VG ampliamente utilizada en hipoglucemia (72,73). De esta forma, se tuvieron en cuenta estos 3 índices (DE, CoV y MAGE) para valorar la VG. Las fórmulas para el cálculo de estas medidas de VG pueden valorarse con detalle en la Tabla 6.

Tabla 6. Fórmulas para el cálculo de la DE, CoV y MAGE.

Medida de VG	Fórmula
Desviación estándar (DE, mg/dL)	$\sqrt{[\sum(X_i - X)^2 / (K - 1)]}$ $X_i = \text{observación individual}$ $X = \text{media de observaciones}$ $K = \text{número de observaciones}$
Coefficiente de variación (CV, %)	$(DE / \text{media}) \times 100$
Mean amplitude of glycaemic excursions (MAGE, mg/dL)	$\sum(\lambda / x)$ $\text{Si } \lambda > 1DE$ $\lambda = \text{oscilación de glucosa de pico a nadir}$ $x = \text{número de oscilaciones de glucosa consideradas}$

Los datos para el cálculo de la VGD fueron seleccionados del tercer día de inicio de la MCG retrospectiva mediante CGMS-Gold o desde los valores del tercer día tras el inicio del último sensor de glucosa previo a cada visita para la MCG-TR. La VG interdía fue calculada desde las cifras de MCG retrospectiva iniciada en visita 1 y MCG-TR de los 6 días previos a cada visita posterior.

Los valores de DE fueron obtenidos directamente desde las tablas generadas por los software Minimed CGMS Solutions y CareLink Pro (Medtronic Inc, Northridge, EEUU). El CoV se calculó en el software SPSS mediante la fórmula descrita previamente. La MAGE se obtuvo desde el software online estandarizado Glyculator (Universidad Médica de Lodz, Polonia) introduciendo un archivo modificado tipo .xls (Microsoft Excel, Microsoft, EEUU) generado desde Minimed CGMS Gold Solutions o

CareLink Pro en la página web <http://www.pediatria.umed.pl/glyculator/> (127,128).

- **Hipoglucemia:**

Para ser catalogados como hipoglucemias, se tuvieron en cuenta valores de glucemia capilar o intersticial  $<70$  mg/dL. Aquellas situaciones que además requirieron la ayuda de una tercera persona se categorizaron como hipoglucemias graves (78), y se indicó a los participantes que las reflejaran a posteriori y específicamente en sus libros de autocontrol glucémico. Se analizaron los eventos relacionados cronológicamente con el desarrollo de hipoglucemias: ejercicio físico, activación de alertas y conductas desarrolladas por los pacientes (ingesta CH, suspensión voluntaria de la infusión basal, uso basales temporales), el DII (suspensiones por hipoglucemia) y terceras personas (empleo Glucagón<sup>®</sup>, consultas a Servicios de Urgencias).

**b) Calidad de vida relacionada con diabetes:**

La CVRD fue valorada mediante la versión española del cuestionario estandarizado Diabetes Quality of Life Questionnaire (EsDQOL) en la visita basal y en la semana 26. El cuestionario EsQOL está compuesto de 4 secciones: Satisfacción, Impacto, Preocupación social/vacacional y Preocupación relacionado con la diabetes (Anexo 12.2). Cada respuesta puntúa de manera cuantitativa, indicando una mayor puntuación una peor CVRD (129).

### **c) Necesidades de insulina y peso:**

Las necesidades de insulina fueron calculadas en función de la media diaria de UI de insulina que se inyectaban los pacientes durante la semana previa a las visitas médicas. Esta información se obtuvo a partir de los libros de autocontrol glucémico antes de iniciar el estudio y de las descargas mediante el software CarelinkPro de las microinfusoras.

El peso corporal fue medido en todas las visitas médicas presenciales mediante la báscula homologada Soehnle Professional modelo 2755 (Soehnle Industrial Solutions GmbH, Backnang, Alemania) que permite un peso máximo de 200 Kg y una medida interesalar de 100 gramos.

### **d) Seguridad:**

En el análisis de seguridad se tuvieron en cuenta los siguientes eventos adversos graves (EAG):

#### **- Cetoacidosis diabética:**

Se consideró la cetoacidosis diabética como aquella situación clínica con pH arterial  $\leq 7,3$ , bicarbonato sérico  $\leq 18$  mEq/L, cetonemia  $\geq 3$  mmol/L y glucemia plasmática  $\geq 250$  mg/dL (130,131).

La determinación de cetonemia capilar se llevo a cabo con la tira reactiva FreeStyle Optium Ketone (Abbott Inc, Illinois, EEUU). Esta tira reactiva



permite cuantificar en 10 segundos a partir de 0,6  $\mu$ L de muestra la cantidad de cuerpos cetónicos (beta-hidroxibutirato) presentes en sangre capilar. El beta-hidroxibutirato es el cuerpo cetónico más útil en la práctica clínica para el manejo de la cetoacidosis diabética (132). La tira reactiva empleada tiene una precisión (CoV 3,1-3,8) y exactitud ( $r=0,98$ ) adecuadas para su determinación. Unas cifras  $\geq 0,6$  mmol/L deben ser consideradas como positivas para la presencia de cetonemia capilar, especialmente si estos valores son  $\geq 1,5$  mmol/L. Se aconsejó a todos los pacientes que realizaran determinaciones de cuerpos cetónicos con valores de glucemia capilar o intersticial  $\geq 250$  mg/dL o ante la presencia de síntomas de cetosis como náuseas o vómitos.

- **EAG relacionados con el dispositivo:**

Cualquier defecto en el funcionamiento eléctrico o mecánico del dispositivo que hubiese generado una situación de riesgo para el paciente. Se incluyeron las patologías infecciones del punto de inserción del catéter de infusión de insulina o el sensor de glucosa, así como la precipitación, caída u obstrucción en el sistema de infusión de insulina, caídas o pérdidas de sensores de glucosa, así como cualquier otro fallos mecánico o eléctrico en el dispositivo que hubiese generado un riesgo para el paciente.

- **EAG independientemente de su causa:**

Se registró cualquier evento de riesgo para la salud del paciente aunque no tuviese relación directa con el estudio clínico.

#### **7.1.6 Tamaño muestral:**

Se estimó una diferencia entre grupos clínicamente significativa de más del 20% del tiempo en la adherencia a la MCG-TR. Se calculó que once pacientes en cada grupo tendrían una potencia superior al 80% para detectar esta diferencia en la adherencia a un nivel de significancia del 0,05. El tamaño muestral se calculó mediante el programa Ene 3.0 (software libre desarrollado por el Servicio de Estadística Aplicada de la Universidad Autónoma de Barcelona).

#### **7.2 Recogida de datos:**

Los datos se recogieron desde las historias clínica en formato papel o digitales y con dos sistemas de gestión electrónica de datos.

De las historias clínicas se obtuvo la información para las variables: sexo, fecha de nacimiento, fecha de diagnóstico de DM, complicaciones crónicas por DM, motivos para la indicación de terapia dual, peso, talla, tratamiento con insulina previo con MDI y número de hipoglucemias graves en los últimos 6 meses.

Los valores de MCG retrospectiva realizada mediante CGMS Gold<sup>®</sup> (Medtronic Inc, Northridge, EEUU) se tomaron desde el software MiniMed Solutions CGMS Sensor versión 3.0C<sup>®</sup> (Medtronic Inc, Northridge, EEUU).

La información sobre la configuración y manejo y de la ISCI, MCG-TR y AGC se obtuvo desde el software Medtronic Carelink Pro<sup>®</sup> (Medtronic Inc, Northridge,

EEUU). Los valores de la AGC se tomaron a partir de la descarga de datos realizada por los propios pacientes en domicilio o en consulta médica mediante cable USB Optium<sup>®</sup> (Abbott Laboratories, Illinois, EEUU). Los datos de la ISCI y MCG-TR se volcó mediante el dispositivo Carelink USB<sup>®</sup> (Medtronic Inc, Northridge, EEUU) por los propios pacientes en su domicilio a través de la página Carelink Personal<sup>®</sup> (Medtronic Inc, Northridge, EEUU) o directamente en consulta en el programa Medtronic Carelink Pro<sup>®</sup> (Medtronic Inc, Northridge, EEUU).

### **7.3 Consideraciones éticas:**

El diseño del estudio siguió las recomendaciones de la Declaración de Helsinki actualizada en la 59ª Asamblea General (Seúl, Corea, Octubre de 2008) respaldada por la World Medical Association. La realización del estudio fue aprobada por el Comité Ético Hospitalario (Anexo 12.3) . Todos los pacientes o sus representantes legales, en caso de menores de edad, firmaron la hoja de información clínica y consentimiento informado (Anexo 12.4). De la misma forma, todos ellos firmaron el consentimiento informado para inicio de terapia ISCI (Anexo 12.5), MCG-TR (Anexo 12.6) y el contrato de uso para sistemas duales (Anexo 12.7).

Los pacientes asignados a ambos tipos de intervención recibieron a partir de la tercera semana de estudio el mismo tratamiento dual (ISCI+MCG-TR), alterando exclusivamente el orden de inicio de estos tratamientos. No se alteró el número ni el tipo de visitas, así como tampoco la realización de exploraciones complementarias que habitualmente reciben los pacientes que inician tratamiento dual en el Hospital fuera del presente estudio.

La Fundación Socio-Sanitaria de Castilla-La Mancha respaldó económicamente la ejecución del presente estudio mediante la concesión de una beca de Investigación Clínica (PI-2009/24, España) con la que se adquirieron dos ordenadores portátiles para la recogida y análisis de datos. Ambos dispositivos fueron cedidos oficialmente a la Sección de Endocrinología a la finalización del proyecto. Los tratamientos con ISCI y MCG-TR fueron financiados de manera clínica habitual por el Hospital donde se desarrolló el estudio.

#### **7.4 Limitaciones:**

Dado el número de pacientes en cada grupo, sería posible encontrar diferencias significativas en sus características basales que causen confusión. Para detectar esta posible falta de similitud entre ambos grupos de tratamiento, se realizó un análisis comparativo mediante la prueba “U” de Mann-Whitney.

Al tratarse de un tratamiento muy específico para la DM1 sería posible que no se reclutara el número final de paciente necesario en cada grupo. Todos los pacientes candidatos a terapia dual, asistidos en cualquiera de las consultas externas de Endocrinología y Nutrición, y que cumplieran los criterios de inclusión, así como ninguno de exclusión, fueron informados de la posibilidad de participar en este estudio para alcanzar el tamaño adecuado del estudio.

#### **7.5 Análisis estadístico:**

Las variables cuantitativas continuas se expresan como medias y DE, y mediante porcentajes y frecuencias para las variables cualitativas categóricas. La presencia de

diferencias estadísticas entre ambos grupos en situación basal al inicio del estudio, así como en los diferentes tiempos analizados fueron valoradas mediante la prueba no paramétrica “U” de Mann-Whitney. La prueba no paramétrica de Wilcoxon se empleó para analizar las diferencias entre variables continuas al inicio y al final del estudio. El nivel de correlación entre variables cuantitativas se calculó mediante la prueba de Spearman. La Se estableció un nivel de significación estadística en  $P < 0,05$ . Todo el análisis estadístico se desarrolló con en el programa SPSS versión 12.0 para Windows (SPSS Inc, Illinois, EEUU).





## **8. RESULTADOS**





## 8 Resultados.

### 8.1 Pacientes:

Se seleccionó un total de 22 sujetos (100% de la muestra requerida) para su inclusión en el estudio clínico, y se distribuyeron de forma aleatoria para su seguimiento. Así, 11 pacientes se asignaron aleatoriamente al grupo MCG-TR preISCI y otros 11 al grupo MCG-TR postISCI. Todos los pacientes completaron el seguimiento con un 100% de asistencia a las consultas programadas.

Un total de 11 mujeres y 11 hombres formaron el grupo del estudio. Los sujetos tenían una edad media de 36,6 años (59-19 años) y padecían una DM1 desde hacía  $16,8 \pm 10,6$  años. El índice de masa corporal (IMC) global de los pacientes fue  $25,9 \pm 3,1$  Kg/m<sup>2</sup>. Los pacientes tenían unas necesidades diarias de insulina de  $0,73 \pm 0,32$  UI/Kg/día, repartidas en insulina de acción lenta (glargina o detemir)  $0,41 \pm 0,20$  UI/Kg/día (56,2% del total) y análogos de insulina de acción rápida (aspártica o lispro)  $0,32 \pm 0,22$  UI/Kg/día (43,8% del total). Esta insulina era administrada mediante  $1,6 \pm 0,5$  inyecciones diarias de insulina de acción lenta y  $4,6 \pm 0,9$  pinchazos/día de insulina de acción rápida. No se detectaron diferencias significativas en las características descritas de los pacientes entre ambos grupos de intervención al inicio del estudio. Las características de los pacientes al inicio del estudio se detallan en la Tabla 7.

Tabla 7. Características basales de los pacientes por grupo de intervención y global.

	<b>MCG-TR preISCI</b>	<b>MCG-TR postISCI</b>	<b>Global</b>
Número	11	11	22
Edad (años) (media, rango)	38,5, 20-59	34,8, 19-45	36,6 (19-59)
Sexo (Mujeres/Hombres) (número)	6/5	5/6	11/11
IMC (Kg/m) (media±DE)	25,7±2,8	26,1±3,6	25,9±3,1
Duración de la DM (años) (media±DE)	18,6±12,0	15,1±9,1	16,8±10,6
Dosis diaria total de insulina UI/Kg/día (media±DE)	0,7±0,4	0,8±0,2	0,7±0,3

La indicación más frecuente de tratamiento dual fue la presencia de valores de HbA<sub>1c</sub> superiores a 7% (68,2% de los pacientes), seguida de padecer una amplia VG (13,6%). Todos los pacientes (100%) sumaban además otros motivos para iniciar terapia dual aparte de la indicación principal, con una media de 3,8±0,8 motivos secundarios por paciente. Los motivos principales de indicación de la terapia dual pueden observarse con detalle en la Tabla 8 y Gráfico 1:

Tabla 8. Criterios de indicación de terapia dual.

<b>Motivo de indicación</b>	<b>% de pacientes (n)</b>
HbA <sub>1c</sub> >7%	68,2 (15)
Amplia variabilidad glucémica (DE glucemia media capilar >50 mg/dL)	13,6 (3)
Hipoglucemias frecuentes (>10% de glucemias capilares <70 mg/dL)	9,1 (2)
Incrementar la flexibilidad en actividades de vida diaria	9,1 (2)
Total	100 (22)

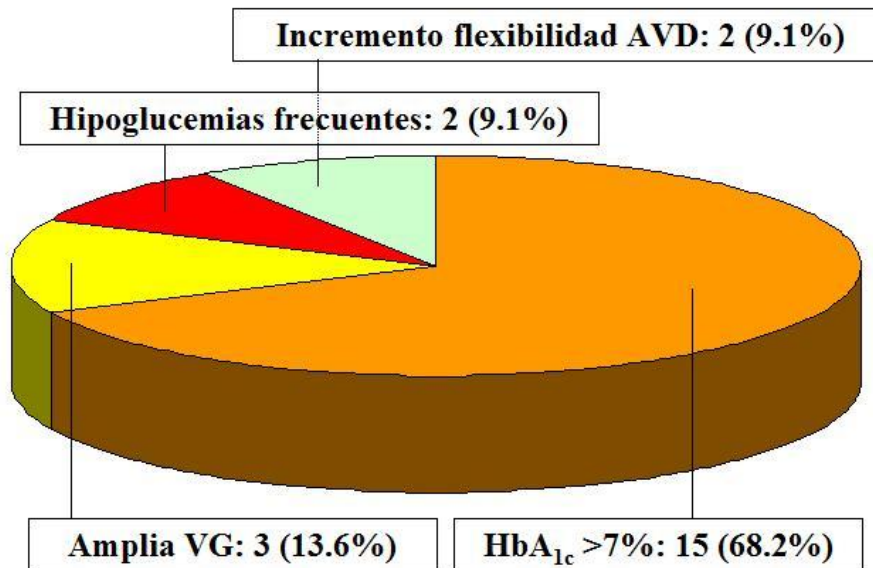


Gráfico 1. Motivos de indicación de terapia dual.

## 8.2 Adherencia a la MCG-TR:

La adherencia a la MCG-TR fue mayor en la semana 12 entre los pacientes del grupo MCG-TR preISCI que en los asignados a MCG-TR postISCI (87,2% vs. 67,9%;  $P=0,006$ ). Este grupo de pacientes mantuvo este mayor uso de la MCG-TR al final del estudio (84,6% vs. 64,0%;  $P=0,01$ ). La evolución de la adherencia a la MCG-TR puede observarse en los siguientes gráficos:

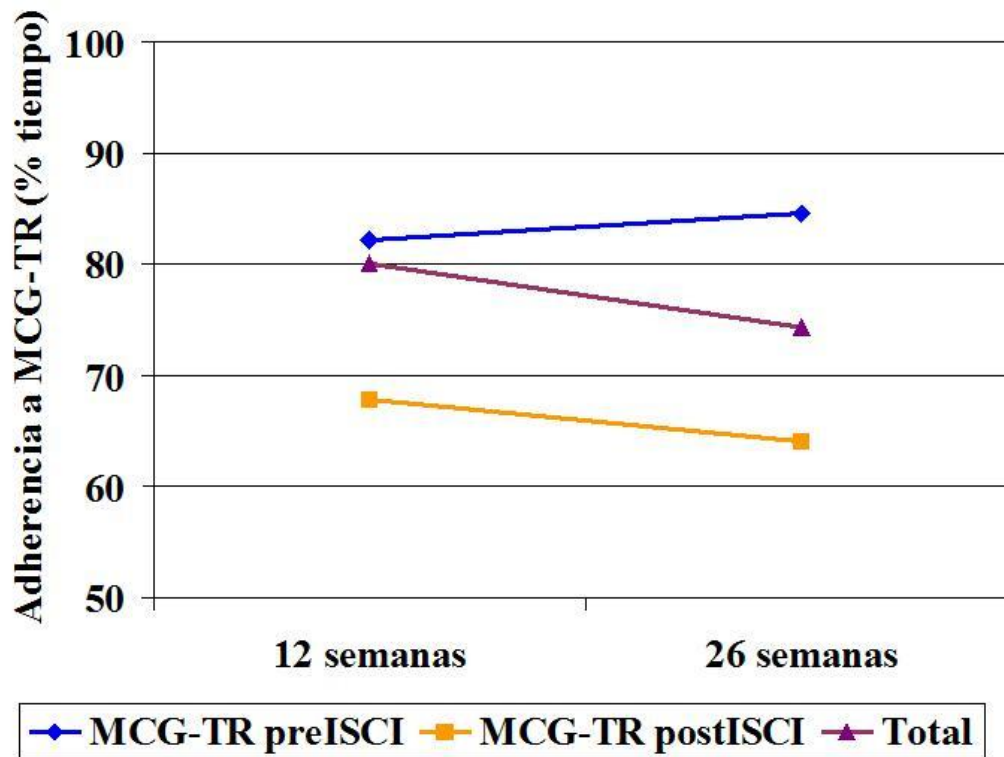


Gráfico 2. Evolución de la adherencia a la MCG-TR durante el seguimiento por grupos y global.

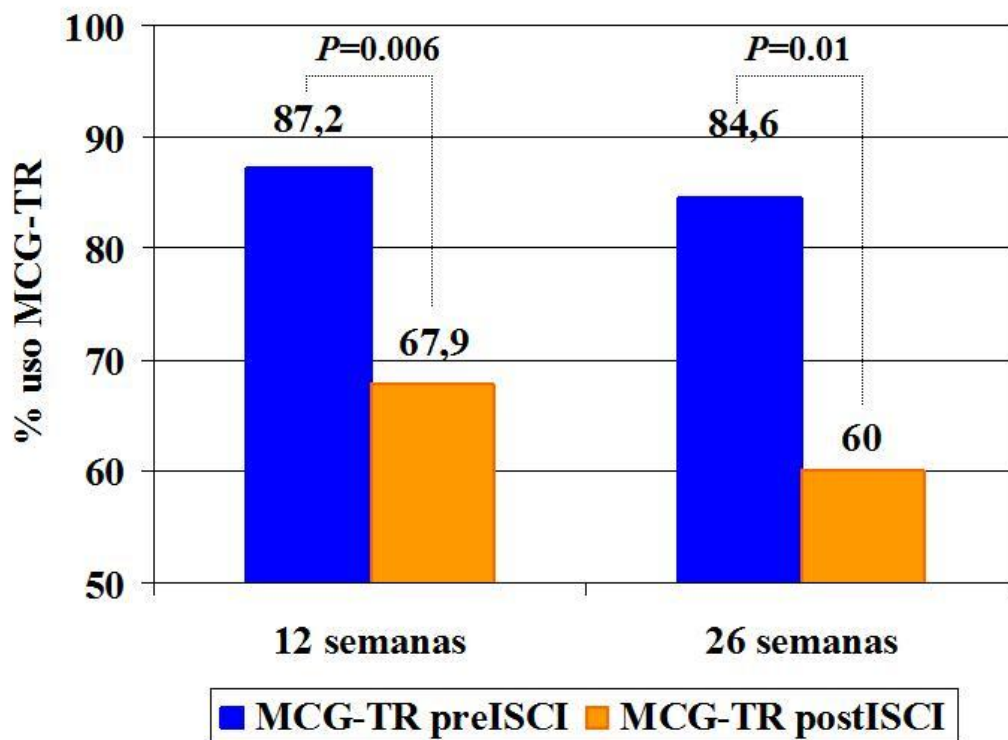


Gráfico 3. Frecuencia de uso de la MCG-TR durante el seguimiento por grupo en semana 12 y 26 del seguimiento.

Al final del estudio, se detectó una adherencia superior al 80% del tiempo de uso de la MCG-TR en un mayor porcentaje de pacientes del grupo MCG-TR preISCI frente a los asignados a MCG-TR postISCI (72,7% vs. 27,3%;  $P=0,043$ ). No se detectaron diferencias en la adherencia presentada entre la semana 12 y la semana 26 en el grupo MCG-TR preISCI (DCM -2,6%, IC 95%, 5,0, -10,2;  $P=0,21$ ), así como tampoco en los pacientes MCG-TR postISCI (DCM -8,9%, IC 95%; 5,9, -23,8;  $P=0,17$ ).

El porcentaje de pacientes con adherencia mínima del 60%, 70% y 80% puede observarse en los siguientes gráficos: Gráfico 4 (semana 12) y Gráfico 5 (semana 26).

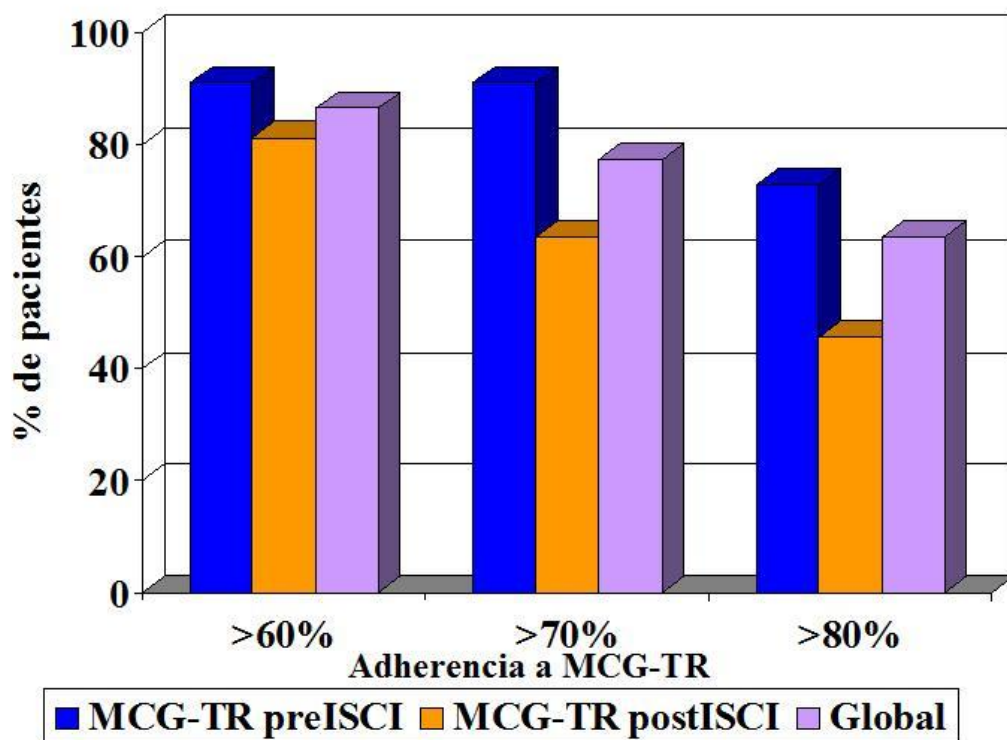


Gráfico 4. Pacientes que mantienen adherencia mínima del 60%, 70% y 80% en semana 12 de seguimiento por grupos y global.

La frecuencia de uso global de la MCG-TR fue del 80.0% en la semana 12 y del 74,3% al final del seguimiento, este descenso resultó no ser estadísticamente significativo ( $P=0,11$ ). Un 13,6% de los sujetos (3 pacientes, todos del grupo MCG-TR postISCI) no mantuvieron una adherencia a la MCG-TR superior al 60% en la semana 12 y 26. Al concluir el estudio, el 31,8% de los pacientes no llegaron a mantener una frecuencia de uso de la MCG-TR superior al 70%.

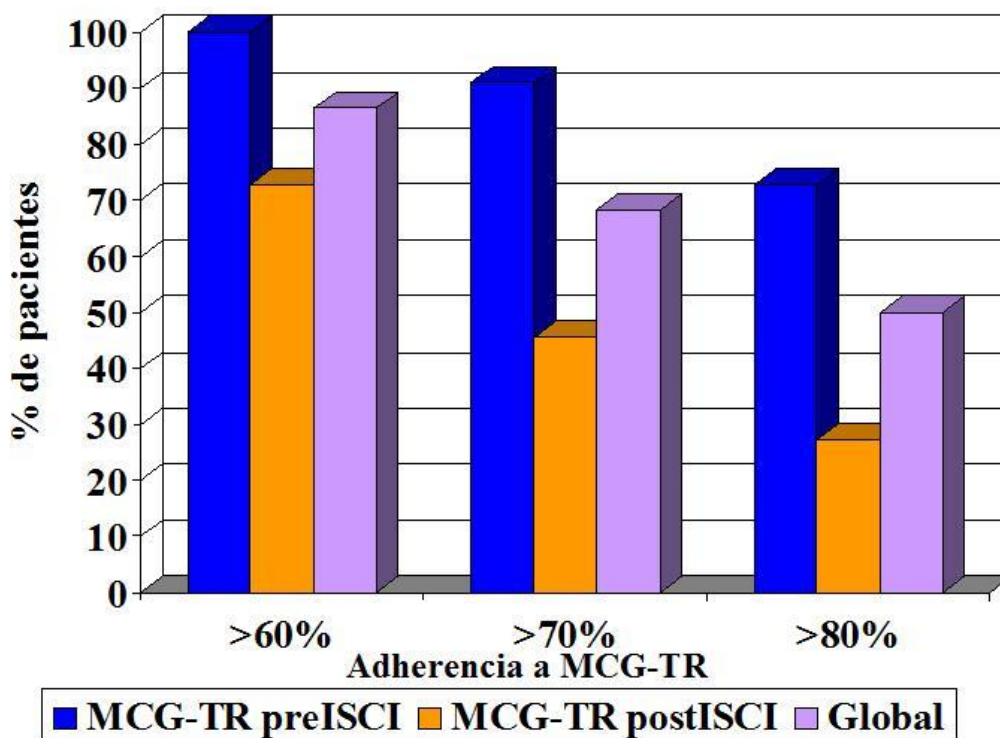


Gráfico 5. Pacientes que mantienen adherencia mínima del 60%, 70% y 80% en semana 26 de seguimiento por grupos y global.

No se detectaron diferencias en la adherencia final a la MCG-TR (frecuencia total de uso, frecuencia de uso  $\geq 60\%$ , frecuencia de uso  $\geq 80\%$ ) por grupos edad tras categorizar a los pacientes en mayores o menores de 25, 35, 45 y 55 años.

### 8.3 Control glucémico:

#### - Hemoglobina glicosilada:

Detectamos una reducción general de los niveles de HbA<sub>1c</sub> durante el seguimiento (DCM -0,67%; IC 95%, -1,1, -0,1; P=0,01). Ambos grupos de pacientes obtuvieron una reducción en la HbA<sub>1c</sub> desde el inicio hasta el final



del estudio. Así, tanto los pacientes del grupo MCG-TR preISCI (DCM – 0,63%; 95% IC, -1,18, -0,08;  $P=0,036$ ) como aquellos asignados a MCG-TR postISCI (DCM -0,67%; IC 95%, -1,1, -0,1;  $P=0,01$ ) consiguieron una mejora de las cifras de HbA<sub>1c</sub> asociada al uso de sistemas duales. No se detectaron diferencias al final del estudio entre los dos grupos de intervención en los valores de HbA<sub>1c</sub> (MCG-TR preISCI 7,0±0,6 vs. MCG-TR postISCI 7,1±0,6;  $P>0,05$ ) ni en el porcentaje de pacientes que consiguieron cifras de HbA<sub>1c</sub> <7% (MCG-TR preISCI 58,3% vs. MCG-TR postISCI 41,7%,  $P>0,05$ ). La evolución de los valores de HbA<sub>1c</sub> puede valorarse detalladamente en la Tabla 9 y Gráfico 6.

Tabla 9. Evolución de la HbA<sub>1c</sub>.

	MCG-TR preISCI	MCG-TR postISCI	Global
Basal	7,6±0,4	7,6±0,5	7,7±0,4
Semana 12	7,2±0,7	7,1±0,6	7,2±0,6
Semana 26	7,0±0,6	7,1±0,6	7,1±0,6

Valores expresados en media±DE (%).

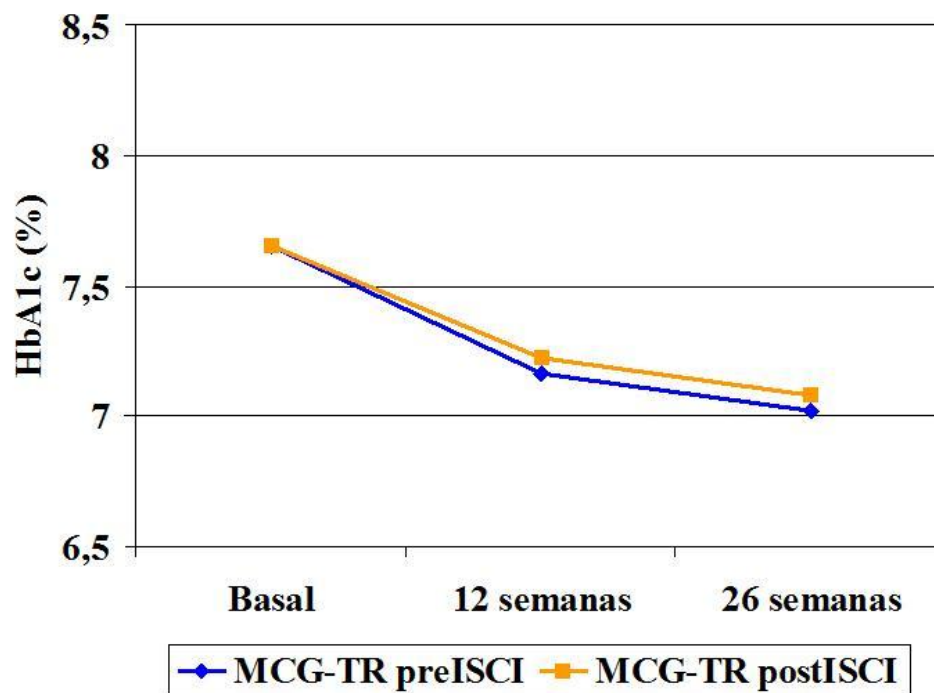


Gráfico 6. Evolución de los valores de HbA<sub>1c</sub> durante el seguimiento.

Se detectó una correlación inversa significativa entre la frecuencia global de uso de la MCG-TR y los valores de HbA<sub>1c</sub> durante el seguimiento ( $r=-0,434$ ,  $P=0,044$ ) según puede observarse en el Gráfico 7.

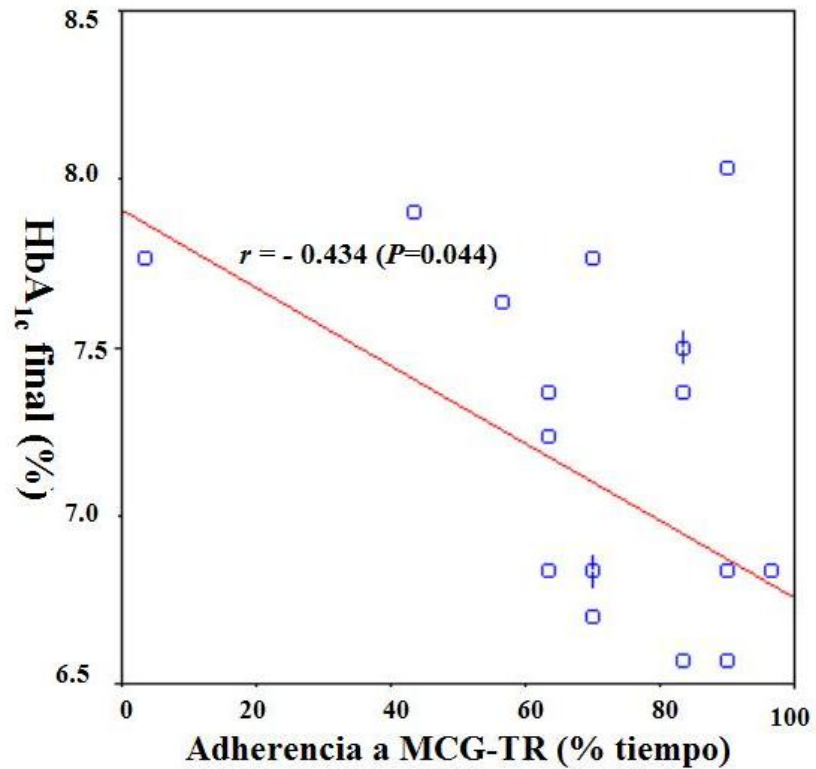


Gráfico 7. Relación entre adherencia a MCG-TR y HbA<sub>1c</sub> al final de seguimiento.

Se observó que un mayor porcentaje de pacientes consiguieron alcanzar valores de HbA<sub>1c</sub> ≤ 7% durante el seguimiento cuando la adherencia a la MCG-TR fue ≥ 60% del tiempo (54,5% vs 31,8%,  $P=0,046$ ) (Gráfico 8).

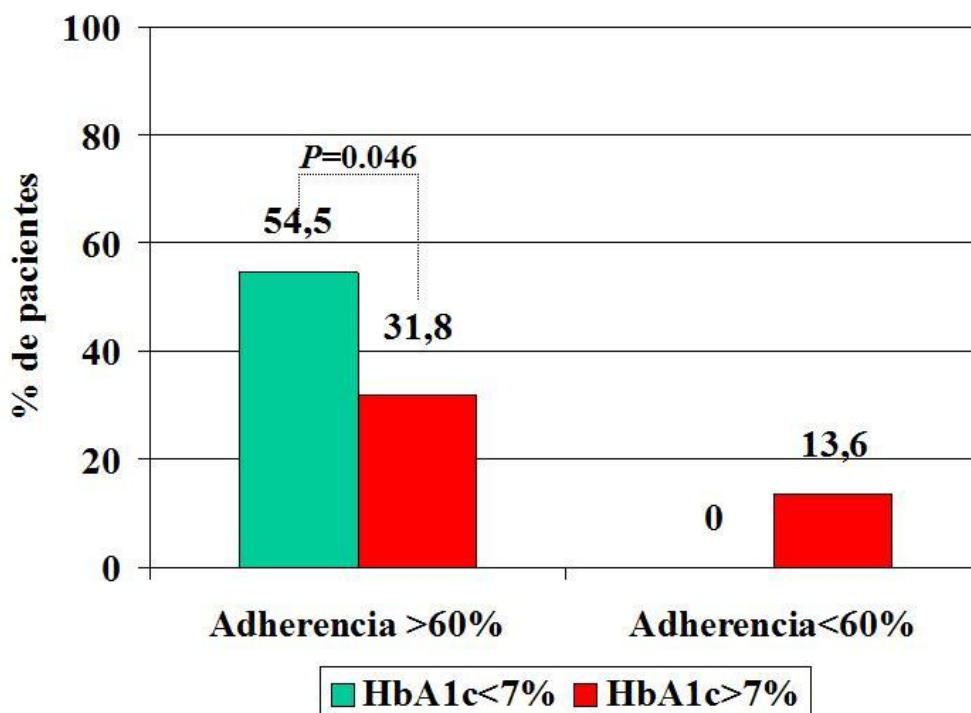


Gráfico 8. Pacientes que alcanzaron  $HbA_{1c} \leq 7\%$  según adherencia a MCG-TR.

No se detectaron diferencias en los valores de  $HbA_{1c}$  (descenso total de  $HbA_{1c}$ , porcentaje de pacientes que alcanzan  $HbA_{1c} \leq 7\%$ ) por grupos de edad tras categorizar a los pacientes en mayores o menores de 25, 35, 45 y 55 años.

#### - **Glucemia capilar e intersticial:**

Al inicio del estudio, los pacientes realizaban la AGC con una frecuencia de  $5,4 \pm 2,1$  controles/día, no existiendo diferencias entre los dos grupos de pacientes (MCG-TR preISCI  $5,6 \pm 2,2$  controles/día vs MCG-TR postISCI  $5,2 \pm 2,2$  controles/día,  $P > 0,05$ ). Tampoco se detectaron diferencias en la

frecuencia global ni en la dentro de cada grupo en la frecuencia de la AGC desde el inicio hasta el final del estudio.

La frecuencia registrada de la AGC a lo largo del estudio puede observarse en la Tabla 10.

Tabla 10. Evolución de la AGC.

	MCG-TR preISCI	MCG-TR postISCI	Global
Basal	5,6±2,2	5,2±2,2	5,4±2,1
Semana 12	5,5±1,7	5,7±2,2	5,6±1,9
Semana 26	5,1±1,6	5,9±2,4	5,5±2,0

Valores expresados en media±DE (número de aucontroles/día).

No se detectaron diferencias en la GMC entre ambos grupos de pacientes al final del estudio (MCG-TR preISCI 140±20 mg/dL vs MCG-TR postISCI 137±53 mg/dL;  $P>0,05$ ). No se encontraron diferencias en los valores de GMC a lo largo del seguimiento. La reducción global de la GMC desde el inicio al final del estudio mediante dispositivos duales fue de -13 mg/dL (IC 95%, -31, 3;  $P=0,09$ ). La evolución detallada de las cifras de la GMC se muestra en la Tabla 11.

Tabla 11. Evolución de la GMC.

	MCG-TR preISCI	MCG-TR postISCI	Global
Basal	150±23	155±33	153±28
Semana 12	149±17	144±25	147±21
Semana 26	141±20	137±53	139±39

Valores expresados en media±DE (mg/dL).

Se observó una reducción global de la GMI durante el seguimiento asociada al uso de dispositivos duales de  $-19\pm 24$  mg/dL (IC 95% -30, -8;  $P=0,001$ ). Esta mejora de la GMI fue constatable ya en la semana 12 de seguimiento (DCM  $-13$  mg/dL; IC 95%, -22, -4;  $P=0,005$ ). No se detectaron diferencias en los valores de GMI entre los dos grupos de intervención desde el inicio hasta el final del estudio. La evolución de las cifras de la GMI se detallan en la Tabla 12.

Tabla 12. Evolución de la GMI.

	MCG-TR preISCI	MCG-TR postISCI	Global
Basal	155±21	156±26	156±23
Semana 12	148±19	137±19	143±19
Semana 26	141±21	130±26	136±24

Valores expresados en media±DE (mg/dL).

Se detectó una reducción durante el seguimiento en el AUC  $>180$  mg/dL en el grupo MCG-TR preISCI (DMC,  $-10,92$  mg/dL/día; IC 95%, -3,39, -0,20;  $P=0,026$ ). Sin embargo los pacientes del grupo MCG-TR postISCI no

mostraron este efecto (DMC  $-11,05$  mg/dL/día; IC 95%,  $-16,04$ ,  $-0,23$ ;  $P>0,05$ ). No se encontraron diferencias en el AUC  $>180$  mg/dL entre ambos grupos de pacientes en la semana 12 ni en la semana 26. La evolución del AUC $>180$  mg/dL se detalla en la Tabla 13.

Tabla 13. Evolución del AUC $>180$  mg/dL.

	MCG-TR preISCI	MCG-TR postISCI	Global
Basal	19,9 $\pm$ 10,8	20,0 $\pm$ 15,3	20,0 $\pm$ 12,9
Semana 12	9,3 $\pm$ 5,0	8,8 $\pm$ 5,3	9,1 $\pm$ 5,0
Semana 26	9,8 $\pm$ 7,1	8,4 $\pm$ 7,8	9,1 $\pm$ 7,3

Valores expresados en media $\pm$ DE (mg/dL/día).

El AUC  $<70$  mg/dL al final del estudio de los pacientes del grupo MCG-TR preISCI fue menor que el de aquellos asignados a MCG-TR postISCI (0,7 mg/dL/día vs. 2,7 mg/dL/día;  $P=0,009$ ). Solo en el grupo MCG-TR preISCI se detectó una reducción del AUC  $<70$  mg/dL desde el inicio al final del estudio (DMC  $-1,8$  mg/dL/día; IC 95%,  $-3,4$ ,  $-0,2$ ;  $P=0,03$ ). La evolución del AUC $<70$  mg/dL se puede observar en la Tabla 14.

Tabla 14. Evolución del AUC $<70$  mg/dL.

	MCG-TR preISCI	MCG-TR postISCI	Global
Basal	2,5 $\pm$ 2,3	2,5 $\pm$ 4,3	2,5 $\pm$ 3,4
Semana 12	0,8 $\pm$ 0,8	1,4 $\pm$ 1,7	1,1 $\pm$ 1,3
Semana 26	0,7 $\pm$ 0,6*	2,7 $\pm$ 2,6	1,7 $\pm$ 2,0

Valores expresados en media±DE (mg/dL/día).\* $P < 0,05$  al comparar MCG-TR preISCI vs. MCG-TR postISCI.

- **Variabilidad glucémica:**

a) Desviación estándar:

No se encontraron diferencias entre ambos grupos de pacientes en la DE dentro del mismo día o entre días diferentes de la GMC o GMI. Tampoco se detectaron diferencias entre los pacientes de cada uno de los grupos ni entre grupos a lo largo del estudio en estas variables. A continuación se detalla, de la Tabla 16 a la Tabla 18, la evolución de ambas variables a lo largo del estudio.

Tabla 15. Evolución de la DE de la GMC entre diferentes días.

	MCG-TR preISCI	MCG-TR postISCI	Global
Basal	54	61	58
Semana 12	59	55	49
Semana 26	54	61	53

Valores expresados en medias (mg/dL).

Tabla 16. Evolución de la DE de la GMC dentro del mismo día.

	MCG-TR preISCI	MCG-TR postISCI	Global
Basal	53	44	48
Semana 12	47	46	57
Semana 26	47	39	47

Resultados expresados en medias (mg/dL).



Tabla 17. Evolución de la DE de la GMI entre diferentes días.

	MCG-TR preISCI	MCG-TR postISCI	Global
Basal	51	55	54
Semana 12	52	56	41
Semana 26	54	57	58

Resultados expresados en medias (mg/dL).

Tabla 18. Evolución de la DE de la GMI dentro del mismo día.

	MCG-TR preISCI	MCG-TR postISCI	Global
Basal	49	48	43
Semana 12	43	40	55
Semana 26	42	38	40

Resultados expresados en medias (mg/dL).

De forma global, aquellos pacientes que tuvieron una adherencia a la MCG-TR  $\geq 80\%$  al final del estudio presentaron una menor DE de la GMI en un mismo día que los que no mantuvieron esta frecuencia de uso (39,5 mg/dL vs. 40,5 mg/dL,  $P=0,02$ ).

b) Coeficiente de variación:

No se encontraron diferencias entre ambos grupos de pacientes en el CoV. Tampoco se detectaron diferencias a lo largo del estudio en esta variable como puede observarse en la Tabla 19.

Tabla 19. Evolución del CoV.

	MCG-TR preISCI	MCG-TR postISCI	Global
Basal	32,5	29,0	30,9
Semana 12	32,9	31,2	32,0
Semana 26	34,2	30,5	32,4

Valores expresados en porcentajes (%).

No se encontró relación entre el CoV y la adherencia de los pacientes a la MCG-TR.

c) MAGE:

No se detectaron diferencias entre ambos grupos de pacientes en el MAGE. Tampoco se detectaron diferencias a lo largo del estudio en esta variable como puede valorarse en la Tabla 20.

Tabla 20. Evolución de la MAGE.

	MCG-TR preISCI	MCG-TR postISCI	Global
Basal	138,8±8,0	120,9±35,7	130,7±49,4
Semana 12	136,0±43,6	117,6±19,2	126,8±34,1
Semana 26	151,9±75,6	104,7±39,1	129,6±64,2

Valores expresados en media±DE (mg/dL).

Los pacientes con frecuencia de uso de sensores de la glucosa  $\geq 80\%$  del tiempo al final del seguimiento mostraron una MAGE

inferior a los pacientes con menor adherencia ( $119,9 \pm 32,4$  mg/dL vs.  $140,3 \pm 88,6$  mg/dL,  $P=0,022$ ) (Gráfico 9).

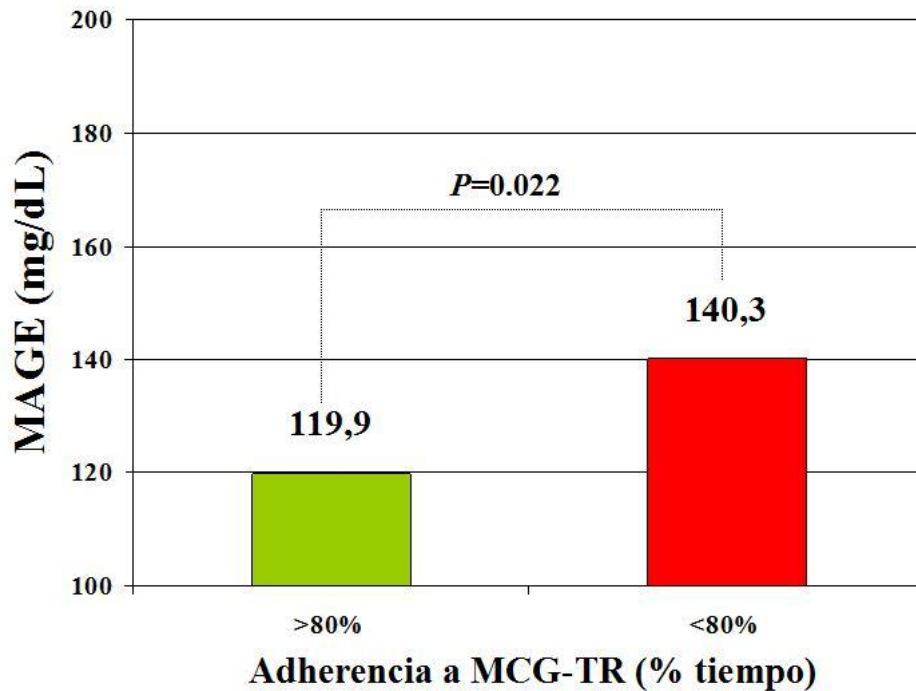


Gráfico 9. MAGE al final del seguimiento según adherencia a MCG-TR.

#### - Hipoglucemias:

Sólo se observó una reducción en la frecuencia de hipoglucemias desde el inicio al final del estudio en el grupo MCG-TR preISCI (DMC  $-6,3\%$ ; IC 95%,  $-12,0$ ,  $-0,5$ ;  $P=0,035$ ). Todos los pacientes del grupo MCG-TR preISCI mostraron al final del estudio una frecuencia inferior al 10% de valores de glucemia capilar  $<70$  mg/dL. La frecuencia de eventos hipoglucémicos fue consistentemente alta al final del estudio en el grupo MCG-TR postISCI comparado con el grupo MCG-TR preISCI ( $11,0\%$  vs.  $4,5\%$ ;  $P=0,03$ ). No se detectaron cambios durante el estudio en el porcentaje de valores de AGC

<70 mg/dL en los pacientes asignados a MCG-TR postISCI (DMC -4,5%; IC 95%, -16,1, 7,1;  $P>0,05$ ). La evolución del porcentaje de pacientes con glucemias capilares <70 mg/dL se detalla en la Tabla 21.

Tabla 21. Pacientes con glucemias capilares <70 mg/dL.

	MCG-TR preISCI	MCG-TR postISCI	Global
Basal	10,8	15,6	13,2
Semana 12	7,8	14,2	11,0
Semana 26	4,5*	11,0	7,8

Valores expresados en porcentajes (%). \*  $P<0,05$  al comparar MCG-TR preISCI vs. MCG-TR postISCI.

La frecuencia de hipoglucemias graves al final del estudio fue mayor entre los pacientes del grupo MCG-TR postISCI que en los aleatorizados a MCG-TR preISCI ( $0,63\pm 1,0$  eventos/paciente/6 meses vs.  $0,0\pm 0,0$  eventos/paciente/6 meses;  $P=0,032$ ). De esta forma, no detectamos ninguna hipoglucemia grave entre los pacientes del grupo MCG-TR preISCI. Cuatro pacientes sufrieron hipoglucemias graves en el grupo MCG-TR postISCI, un paciente padeció tres episodios debido a actitudes erróneas ante la presencia de hipoglucemia, un sujeto tuvo 2 hipoglucemias graves, y dos pacientes sufrieron una hipoglucemia grave cada uno. Casi la mitad (42,9%) de las hipoglucemias graves tuvieron lugar durante periodos de falta de uso de la MCG-TR. Solo un paciente padeció una hipoglucemia grave debido a la falta de atención hacia la alerta de hipoglucemia. Las situaciones relacionadas con hipoglucemias graves se pueden observar en la Tabla 22.

Tabla 22. Situación anómala detectada durante hipoglucemias graves.

Situación	Episodios	Pacientes
Error en la actitud ante hipoglucemia	3	1
MCG-TR apagada	2	2
Falta de atención a alertas	1	1
Total	6	4

No se detectaron diferencias durante el seguimiento entre los dos grupos de pacientes en el uso de la función de suspensión por hipoglucemia (MCG-TR preISCI 53,3% vs. MCG-TR postISCI 46,7%;  $P>0,05$ ) o en el umbral de glucemia fijado para suspensión por hipoglucemia (MCG-TR preISCI  $53,6\pm 21,8$  mg/dL vs. MCG-TR postISCI  $50,6\pm 11,5$  mg/dL;  $P>0,05$ ).

No se observaron diferencias entre ambos grupos de intervención durante el seguimiento en la configuración de los sistemas duales en relación a las opciones del sistema de alertas para hipoglucemias. La configuración detallada de la configuración de los dispositivos duales puede consultarse de la Tabla 23 a la Tabla 27.

Tabla 23. Pacientes con alerta de rango de glucosa activada.

	MCG-TR preISCI	MCG-TR postISCI	Global
Semana 12	81,8	60,0	71,4
Semana 26	72,7	60,0	66,7

Datos expresados en porcentaje (%).

Tabla 24. Límite superior para la alerta de rango de glucosa.

	MCG-TR preISCI	MCG-TR postISCI	Global
Semana 12	257±26	227±27	246±29
Semana 26	258±27	227±27	245±31

Datos expresados en media±DE (mg/dL).

Tabla 25. Límite inferior para la alerta de rango de glucosa.

	MCG-TR preISCI	MCG-TR postISCI	Global
Semana 12	60±12	63±13	61±12
Semana 26	60±13	78±36	68±26

Datos expresados en media±DE (mg/dL).

Tabla 24. Pacientes con alerta de predicción activada.

	MCG-TR preISCI	MCG-TR postISCI	Global
Semana 12	63,6	30,0	47,6
Semana 26	45,5	30,0	38,1

Datos expresados en porcentajes (%).

Tabla 25. Pacientes con alerta de cambio activada.

	MCG-TR preISCI	MCG-TR postISCI	Global
Semana 12	0	0	0
Semana 26	0	0	0

Datos expresados en porcentaje (%).

Tabla 26. Pacientes con función de suspensión por hipoglucemia activada.

	MCG-TR preISCI	MCG-TR postISCI	Global
Semana 12	72,7	63,6	68,2
Semana 26	72,7	63,6	68,2

Datos expresados en porcentajes (%).

Tabla 27. Nivel de activación de la función suspensión por hipoglucemia.

	MCG-TR preISCI	MCG-TR postISCI	Global
Semana 12	51±12	54±24	52±17
Semana 26	52±12	55±28	53±19

Datos expresados en media±DE (mg/dL).

Ninguna hipoglucemia grave estuvo precedida por la realización de ejercicio físico. Tres hipoglucemias graves estuvieron precedidas por la administración de un bolo (Wizard) de insulina en las 4 h previas a su aparición.

Cuatro hipoglucemias graves requirieron la asistencia de una tercera persona para su resolución, en dos de ellas se precisó la administración de una inyección Glucagen Hypokit. Dos hipoglucemias graves cursaron con pérdida de conciencia. No se produjeron crisis convulsivas secundarias a hipoglucemias graves. Ninguna hipoglucemia grave requirió asistencia por parte de personal sanitario, acceso a servicio de urgencias ni ingreso hospitalario.

#### **8.4 Calidad de vida relacionada con diabetes:**

El uso de dispositivos duales se asoció a una reducción (mejora) global en la puntuación en el cuestionario EsDQoL (DMC  $-11,1$ ; IC 95%,  $-17,0$ ,  $-5,1$ ;  $P=0,002$ ). En el grupo MCG-TR preISCI se observó una disminución desde el inicio al final del estudio tanto en la puntuación total como en las diferentes secciones del EsDQoL. El grupo MCG-TR preISCI mostró al final del estudio mayor satisfacción que el grupo MCG-TR postISCI ( $27,3$  vs.  $32,9$ ;  $P=0,035$ ). Sin embargo, solo el apartado de “Preocupación social/vacacional” del EsDQoL mejoró en los pacientes del grupo MCG-TR postISCI. La puntuación de los cuestionarios EsDQoL, diferencia media de cambio global y en cada grupo de pacientes a lo largo del estudio puede observarse en las Tablas 28, 29 y 30, respectivamente.

Tabla 28. Resultados del cuestionario EsDQoL.

	Basal		Semana 26	
	MCG-TR preISCI	MCG-TR postISCI	MCG-TR preISCI	MCG-TR postISCI
Satisfacción	34,2±9,9	33,4±9,9	27,3±9,3*	32,9±7,2
Impacto	35,6±8,7	33,6±8,2	30,7±6,5	31,0±6,7
Preocupación social / vacacional	14,3±5,6	14,0±5,8	12,3±4,0	11,3±4,9
Preocupación relacionada con DM	11,0±4,4	10,5±4,1	9,9±3,3	9,0±3,4
TOTAL	95,1±23,1	91,4±24,2	80,2±18,3	84,2±18,3

Datos expresados en media±DE. MCG-TR preISCI, monitorización continua de glucosa en tiempo real pre-infusión subcutánea continua de insulina. MCG-TR postISCI, monitorización continua de glucosa en tiempo real post-infusión subcutánea continua de insulina. DM, diabetes mellitus. \* $P<0,05$ .



Tabla 29. Diferencia media de cambio global en el cuestionario EsDQoL.

	DMC	IC 95%	<i>P</i>
Satisfacción	-3,7	-8,2, 0,8	>0,05
Impacto	-3,7	-5,8, -1,6	0,002
Preocupación social / vacacional	-2,4	-3,6, -1,1	0,002
Preocupación relacionada con DM	-1,3	-2,1, -0,4	0,006
TOTAL	-11,1	-17,0, -5,1	0,002

Datos expresados en media±DE. DCM, diferencia de cambio en la media. IC, intervalo de confianza. DM, diabetes mellitus.

Tabla 30. Diferencia de cambio en la media según grupo de pacientes en el cuestionario EsDQoL.

	MCT-TR preISCI			MCG-TR postISCI		
	DMC	IC 95%	<i>P</i>	DMC	IC 95%	<i>P</i>
Satisfacción	-6,9	-12,9, -0,9	0,016	-0,5	-7,5, 6,6	>0,05
Impacto	-4,9	-7,9, -1,9	0,007	-2,6	-5,9, -0,8	>0,05
Preocupación social / vacacional	-2,0	-3,8, -0,2	0,045	-2,7	-4,9, -0,6	0,016
Preocupación relacionada con DM	-1,1	-2,2, 0,05	0,04	-1,5	-2,9, 0,03	0,048
TOTAL	-14,9	-23,6, -6,3	0,007	-7,2	-16,3, 1,9	>0,05

Datos expresados en media±DE. MCG-TR preISCI, monitorización continua de glucosa en tiempo real pre-infusión subcutánea continua de insulina. MCG-TR postISCI, monitorización continua de glucosa en tiempo real post-infusión subcutánea continua de insulina. DCM, diferencia media de cambio. IC, intervalo de confianza. DM, diabetes mellitus.

Nótese que el IC al 95% de la DMC en el apartado preocupación relacionada con DM en el grupo MCG-TR postISCI incluye el valor cero.

Los pacientes que mantuvieron al final del estudio una adherencia a la MCG-TR  $\geq 80\%$  del tiempo mostraron mayor SF con el tratamiento (menor puntuación) en esta sección del cuestionario EsDQoL (27,4±8,5 puntos vs. 32,8±8,2 puntos,  $P=0,045$ ).

## 8.5 Necesidades de insulina y peso:

Detectamos una reducción global de las necesidades de insulina asociadas al uso de dispositivos duales desde el inicio al final del estudio (DMC -0,13 UI/Kg/día; IC 95%, -0,22, -0,05;  $P=0,006$ ). Sólo los pacientes del grupo MCG-TR postISCI mostraron una disminución significativa en sus requerimientos de insulina en ese intervalo de tiempo (DMC -0,14 UI/Kg/día; IC 95%, -0,25, -0,03;  $P=0,021$ ). No se encontraron diferencias en las necesidades de insulina entre ambos grupos de intervención a lo largo del estudio. La evolución detallada de las necesidades de insulina puede consultarse en la Tabla 31.

Tabla 31. Evolución de las necesidades de insulina.

	MCG-TR preISCI	MCG-TR postISCI	Global
Basal	0,71±0,40	0,75±0,24	0,73±0,32
Semana 12	0,63±0,30	0,65±0,25	0,64±0,27
Semana 26	0,58±0,30	0,61±0,20	0,60±0,25

Valores expresados en media±DE (UI/Kg/día).

Los pacientes del grupo MCG-TR preISCI mostraron desde el inicio del estudio hasta la semana 12 tanto una reducción en la proporción de insulina que se administró en la perfusión basal del DII (DMC -8,9%; IC 95%, -16,2, -1,6;  $P=0,033$ ) como un aumento en el porcentaje de insulina que recibieron en forma de bolos (DMC 8,9%; IC 95% 16,2, 1,6;  $P=0,033$ ). No se detectaron diferencias globales ni entre ambos grupos en la proporción de insulina que se administraba en forma de insulina basal o bolos de insulina (Tabla 32).

Tabla 32. Evolución de la proporción de insulina basal/bolos.

	MCG-TR preISCI	MCG-TR postISCI	Global
	Basal/Bolos	Basal/Bolos	Basal/Bolos
Basal	62,1/37,9	53,9/46,1	58,0/42,0
Semana 12	53,2/46,8	57,5/42,5	55,4/44,6
Semana 26	54,0/46,0	57,9/42,1	55,9/44,1

Valores expresados en porcentaje (%).

Los pacientes que mantuvieron una frecuencia de uso de la MCG-TR  $\geq 70\%$  se administraron mayor proporción de insulina en forma de bolos que en la perfusión basal (47,9% vs. 35,8%,  $P=0,038$ ).

La perfusión de insulina basal de los DII fue administrada mediante  $5,1 \pm 0,9$  y  $5,4 \pm 0,9$  tramos basales diarios a 12 y 26 semanas, respectivamente. No se encontraron diferencias en el número de tramos de la perfusión basal de insulina entre los pacientes del grupo MCG-TR preISCI comparados con los del grupo MCG-TR postISCI (12 semanas:  $5,3 \pm 0,8$  tramos/día vs.  $4,9 \pm 0,9$  tramos/día,  $P > 0,05$ ; 26 semanas:  $5,6 \pm 1,0$  tramos/día vs.  $5,2 \pm 0,8$  tramos/día,  $P > 0,05$ ).

Los pacientes se administraron una media de  $5,1 \pm 1,6$  y  $5,2 \pm 1,9$  bolos de insulina en la semana 12 y 26, respectivamente. No se observaron diferencias entre ambos grupos de intervención en la frecuencia diaria de bolos manuales, bolos ayuda o frecuencia diaria total de bolos. La evolución de la frecuencia de bolos de insulina puede observarse en la Tabla 33.

Tabla 33. Evolución de la frecuencia diaria de bolos de insulina.

	MCG-TR preISCI			MCG-TR postISCI		
	Manual	Wizard <sup>®</sup>	Total	Manual	Wizard <sup>®</sup>	Total
Semana 12	1,4±1,7	3,9±1,4	5,2±1,2	0,9±1,3	4,1±1,6	5,0±2,1
Semana 26	0,9±0,9	4,1±1,7	5,6±1,4	0,9±1,3	4,5±2,5	5,2±0,8

Datos expresados en media±DE (número de bolos/día).

Los pacientes que mantuvieron una adherencia a la MCG-TR  $\geq 70\%$  al final del seguimiento se administraban mayor número de bolos al día que aquellos con uso de sensores de glucosa  $< 70\%$  ( $5,8 \pm 2,0$  bolos/día vs.  $4,0 \pm 1,1$ ,  $P=0,041$ ). La frecuencia diaria de uso del bolo Wizard<sup>®</sup> fue igualmente superior en este grupo de pacientes ( $4,9 \pm 2,2$  bolos/día vs.  $3,0 \pm 0,8$  bolos/día,  $P=0,015$ ).

No se encontraron diferencias entre las necesidades diarias de insulina, frecuencia diaria de bolos, uso de la función bolo ayuda, proporción de insulina en perfusión basal o en bolos respecto a los valores finales de HbA<sub>1c</sub>.

Se observó un incremento global del peso desde el inicio del estudio hasta la semana 12 (DMC 0,9 Kg; IC 95%, 1,8, 0,07;  $P=0,016$ ), aunque el peso al final del seguimiento no fue diferente al peso inicial (71,2 Kg vs. 72,0 Kg,  $P>0,05$ ). No se detectaron diferencias en el peso corporal ni en el IMC a lo largo del estudio.

Tabla 34. Evolución del peso corporal.

	MCG-TR preISCI	MCG-TR postISCI	Global
Basal	68,9±11,5	73,4±13,8	71,2±12,6
Semana 12	69,6±11,9	74,6±13,1	72,1±12,5*
Semana 26	70,2±11,7	73,7±12,9	72,0±12,1

Valores expresados en media±DE (Kg).\*  $P < 0,05$  al comparar peso global basal vs. peso global en semana 12.

### 8.6 Seguridad:

No se produjeron ingresos hospitalarios durante el estudio clínico. Ningún paciente falleció durante el seguimiento.

#### - **Cetoacidosis diabética:**

No se detectaron episodios de cetoacidosis diabética en ningún grupo de pacientes.

#### - **EAG relacionado con el dispositivo:**

No aparecieron EAG relacionados con los dispositivos duales empleados en el estudio.

#### - **EAG independiente de su causa:**

No se observaron otros EAG independiente de su causa en el estudio.

No se detectaron infecciones en los puntos de inserción de los catéteres o sensores de la glucosa durante el estudio.









## **9. DISCUSSION**



## 9 Discusión.

La novedad del presente trabajo de investigación reside en la constatación, basado en evidencia científica, de que la introducción precoz de la MCG-TR en pacientes tratados con ISCI incrementa la frecuencia de uso de la MCG-TR. Esta circunstancia se asoció a una mejora del control glucémico mediante una reducción en el número de hipoglucemias, especialmente de las más graves.

### 9.1 Frecuencia de uso de la MCG-TR:

En los últimos años, numerosos estudios han demostrado la utilidad clínica de los sistemas integrados ISCI más MCG-TR, siendo la frecuencia de uso de la MCG-TR el principal factor limitante en sus resultados (97,101,103–105,109,133–135).

Mediante terapia ISCI asociada a MCG se puede conseguir un descenso adicional en las cifras de HbA<sub>1c</sub> de -0.6% (IC 95% -0,8% a -0,4%,  $P<0,001$ ) respecto al conseguido al continuar con MDI en pacientes con DM1, siendo mayor el porcentaje de enfermos que consiguen alcanzar un valor de HbA<sub>1c</sub> <7% (34% vs 12%,  $P<0,001$ ) (97,103–105). Estas diferencias son aun mayores cuando los pacientes parten de un peor control glucémico previo al inicio de la terapia dual, de esta forma, la diferencia en la reducción de los valores de HbA<sub>1c</sub> llega a -1,10% (IC 95% -1,47% a -0,73%,  $P<0,001$ ) en pacientes adultos y HbA<sub>1c</sub> de partida >8,2% (102).

Las mayores tasas de frecuencia de uso de la MCG-TR asocian mayor reducción de los niveles de HbA<sub>1c</sub> ( $P=0,003$ ) (101). Por el contrario, cuando la MCG-TR se usa menos de un 60-70% del tiempo desaparecen los efectos beneficiosos sobre el control glucémico. En el estudio STAR 1 se constató como los beneficios en el descenso de

HbA<sub>1c</sub> mediante sistemas integrados se conseguía con frecuencias de uso de la MCG-TR superiores al 60%, cada 10% de incremento en la adherencia a la MCG-TR incrementaba en un 41% la posibilidad de una reducción de 0,5% en la HbA<sub>1c</sub> (103). En un trabajo posterior, O'Connell et al detectaron que los valores de HbA<sub>1c</sub> eran un 0,51% menores (IC 95% 0,04-0,98%,  $P=0.04$ ) en los pacientes que mantenían una frecuencia de uso en la MCG-TR mayor o igual al 70% (104). Estos límites mínimos de adherencia se emplearon posteriormente en otros estudios para confirmar los beneficios del control glucémico de los sistemas duales. Así, los pacientes del estudio RealTrend (105) que mantuvieron adherencias >70% consiguieron alcanzar mayores descensos en las cifras de HbA<sub>1c</sub> (-0,96±0,93%,  $P<0,001$  vs. -0,55±0,93%,  $P<0,001$ ). En el estudio STAR 3, el incremento de la frecuencia de uso de la MCG-TR en pacientes tratados con terapia dual se asoció a una mayor reducción al año en los valores de HbA<sub>1c</sub> ( $P=0,003$ ) (101,136).

La prolongación de los estudios clínicos con sistemas integrados confirmó que el beneficio sobre el control glucémico puede mantenerse a medio plazo. La prolongación a 12 meses del estudio JDRF y del STAR 3 reflejaron una estabilidad en la reducción de los valores de HbA<sub>1c</sub> asociada a una frecuencia mínima de uso de la MCG-TR del 40%, obteniéndose los mejores resultados con adherencias  $\geq 60\%$  (106,137). A pesar de este efecto sobre el control glucémico, la extensión a 3 años del estudio Eurythmics detectó que un 33% de los pacientes ya no utilizaba la MCG-TR integrada con la terapia ISCI y que un 8% lo hacía de manera intermitente (107).

Más aún, la adherencia de los pacientes a la MCG-TR fuera de ensayos clínicos no es tan alta como la descrita en estos. Pese a los posibles beneficios clínicos descritos y la posibilidad de financiación dentro del sistema público de salud, descubrimos, inesperada y novedosamente, que los pacientes no empleaban apenas la MCG-TR. En nuestro trabajo, la frecuencia media de uso de la MCG-TR asociada dentro de sistemas

integrados fue de tan solo 20,2% a 12 meses (116). Estos datos se confirmaron en el estudio INTERPRET, uno de los mayores estudios descriptivos sobre uso real de terapia dual, realizado en 15 países con 274 sujetos. En dicho trabajo, la frecuencia media de uso de la MCG-TR durante un año fue del 30% del tiempo, reduciéndose significativamente a lo largo del seguimiento hasta llegar a un 27% en el último trimestre de seguimiento (138). De esta forma, sólo el 20% de los pacientes que tienen a su disposición MCG-TR la usan continuamente en un entorno clínico habitual. Los motivos para ello suelen ser el dolor y molestias en el punto de inserción, mala adherencia del sensor de la glucosa, incomodidad para llevar el glucosensor o el monitor, o la falta de exactitud de los valores de glucosa reflejados (117).

La interpretación de los datos de MCG-TR puede suponer un reto para los pacientes. Los conceptos de glucemia intersticial, desfase fisiológico, impregnación del sensor y selección de valores de glucemia capilar adecuados para la calibración resultan novedosos y desconocidos para la mayoría de los pacientes con diabetes. La introducción precoz de programas educativos específicos sobre MCG-TR ayuda a mejorar el control glucémico, con mayor porcentaje de pacientes con DM1 que lograron alcanzar el objetivo de  $HbA_{1c} < 7\%$  (139,140).

El presente trabajo de investigación demuestra cómo la introducción precoz de la MCG-TR en pacientes con terapia dual incrementa la adherencia al tratamiento. Estos datos son más llamativos teniendo en cuenta que los pacientes no recibieron consejos u ordenes por parte del personal sanitario para mantener un mínimo de adherencia (pe >60-70% del tiempo posible de uso) a la MCG-TR. La adherencia a la MCG-TR se mantuvo consistentemente por encima del 80% del tiempo durante el estudio en el grupo MCG-TR preISCI (87,2% a 12 semanas y 84,6% a 26 semanas) y fue significativamente mayor que el grupo control. De hecho, al final del estudio se detectó

una adherencia superior al 80% del tiempo de uso de la MCG-TR en un mayor porcentaje de pacientes del grupo MCG-TR preISCI frente a los aleatorizados a MCG-TR postISCI (72,7% vs. 27,3%;  $P=0,043$ ).

La adherencia a la MCG-TR resulta ser un factor limitante dentro de los ensayos clínicos con tratamientos duales. De esta forma, los pacientes mayores de 14 años del estudio JDRF mantuvieron una frecuencia de uso de la MCG-TR próxima al 60% del tiempo pese a la indicación de uso continuado (97). En el trabajo de O'Connell et al el tiempo de uso de los sensores de la glucosa fue del 62,5% del total de tiempo (104). Con el objetivo de evitar esta problemática, el estudio STAR 1 incluyó una fase previa para explorar la adherencia a la MCG-TR de los pacientes finalmente elegidos (103). En el estudio RealTrend un 20% de los pacientes aleatorizados a MCG-TR no mantuvo una adherencia superior al 70%, a pesar de ser un requisito acordado para la inclusión en el ensayo (105). Más aun, en el estudio STAR 3, el 32,8% de los sujetos no llegó a una frecuencia de uso de la MCG-TR superior al 60% del tiempo (101).

Este tipo de comportamiento se confirmó también en el estudio SWITCH, diseñado específicamente para valorar la eficacia de añadir MCG-TR en pacientes tratados previamente con ISCI. Un 28% de los pacientes no mantuvo una adherencia  $>70\%$ , situándose la frecuencia de uso conjunta final en el 80,0% del tiempo (109). En el presente trabajo de investigación, la frecuencia de uso global al final del seguimiento fue similar al del estudio SWITCH, un 31,8% de los pacientes no llegaron a mantener una frecuencia de uso de la MCG-TR superior al 70%, observándose una adherencia final del 74,3%. Los valores de adherencia a la MCG-TR en ambos estudios se sitúan por encima de los descritos previamente (en trabajos sin etapas exploratorias previas de adherencia a MCG-TR). Una mayor experiencia por parte de los equipos investigadores en el manejo de esta tecnología podría justificar este efecto.

En este sentido, llama la atención el hecho de que la frecuencia de uso de la MCG en el grupo de intervención del presente estudio resulte claramente superior a la descrita hasta ahora en ningún ensayo clínico. Esto es de especial interés, pues en nuestro estudio que no se llevó a cabo fase exploratoria de adherencia previa, ni se estableció con los pacientes límite mínimo de uso de los sensores de la glucosa.

En el estudio JDRF los pacientes con edad igual o superior a 25 años mantuvieron una adherencia superior a la MCG-TR que los pacientes menores a esta edad ( $P < 0,001$ ). El uso de los sensores de la glucosa fue elevado de manera constante durante el seguimiento en los pacientes de mayor edad pero descendió progresivamente entre los pacientes más jóvenes (97). Estos datos no se confirmaron en publicaciones posteriores (102,104–106,109,141) así como tampoco en este trabajo de investigación.

## **9.2 Control glucémico:**

### **- Hemoglobina glicosilada:**

Este trabajo de investigación muestra además los beneficios adicionales sobre el control glucémico asociados a una elevada adherencia a la MCG-TR. Detectamos una mejora global en los valores de HbA<sub>1c</sub> durante el seguimiento (DMC -0,67%; IC 95%, -1,1, -0,1;  $P=0,01$ ), así como una reducción dentro de cada grupo ([MCG-TR preISCI: DMC -0,63%; IC 95%, -1,18, -0,08;  $P=0,036$ ]; [MCG-TR postISCI: DMC -0,56%; IC 95%, -1,02, -0,11;  $P=0,011$ ]). Sin embargo, los valores de HbA<sub>1c</sub> resultaron finalmente similares entre ambos grupos de intervención (MCG-TR preISCI  $7,0 \pm 0,6$  vs. MCG-TR postISCI  $7,1 \pm 0,6$ ;  $P > 0,05$ ).



Como se trató al inicio de la discusión, la terapia integrada (ISCI+MCG-TR) es un tratamiento eficaz para la reducción de los valores de HbA<sub>1c</sub> que continuar con MDI (DCM -0,6%; IC 95% -0,8%, -0,4%,  $P<0,001$ ) (10). Numerosos estudios clínicos han demostrado que la adición de MCG-TR consigue un descenso significativo en las cifras de HbA<sub>1c</sub> con un requisito mínimo de adherencia a la MCG-TR del 60-70% (97,101–105,109). Así, cada 10% de incremento en el uso de la MCG-TR se asocia con un incremento del 41% en la probabilidad de bajar 0,5% los valores de HbA<sub>1c</sub> (103). Coincidiendo con estos datos, los pacientes de este trabajo de investigación consiguieron de manera global una reducción similar en los valores de HbA<sub>1c</sub> al pasar de tratamiento con MDI a terapia dual (DCM -0,67%; IC 95%, -1,1, -0,1;  $P=0,01$ ). Sin embargo, no se detectaron diferencias en las cifras de HbA<sub>1c</sub> entre ambos grupos de intervención pese a un incremento del 20,6% de la adherencia a la MCG-TR en el grupo MCG-TR preISCI. Los pacientes del grupo MCG-TR postISCI mantuvieron una adherencia (64%) superior al umbral del 60% para mejorar la HbA<sub>1c</sub>, esta frecuencia de uso podría haber enmascarado la diferencia entre los grupos. De hecho, el porcentaje de pacientes que consiguió alcanzar valores de HbA<sub>1c</sub> ≤ 7% durante el seguimiento fue mayor cuando la adherencia a la MCG-TR fue igual o superior al 60% del tiempo (54,5% vs. 31,8%,  $P=0,046$ ). En cualquier caso, el tamaño muestral no se calculó para detectar diferencias en las cifras de HbA<sub>1c</sub>, el objetivo principal del estudio fue la frecuencia de uso de la MCG-TR.

Por otro lado, los valores de partida de HbA<sub>1c</sub> fueron superiores en los estudios publicados previamente. Es conocido que una cifra elevada de HbA<sub>1c</sub> al inicio de un estudio clínico es uno de los principales factores predictores de la respuesta a una intervención mediante terapia ISCI (142). Los valores basales de HbA<sub>1c</sub> oscilaron entre 8,3-8,55% (Eurythmics, 8,55%; SWITCH, 8,4%, STAR 1, 8,34%; STAR 3, 8,3%), sin

tener en cuenta el trabajo de Raccach et al donde se estableció una HbA<sub>1c</sub> superior a 9% para la inclusión de pacientes, claramente superiores a la del presente estudio de investigación (HbA<sub>1c</sub> 7,7±0,4%). De esta forma, el partir de valores de HbA<sub>1c</sub> inferiores podría haber enmascarado los resultados satisfactorios esperables producidos por la adherencia a la MCG-TR.

En el estudio STAR 3 se describieron además otros 2 factores predictores de reducción de HbA<sub>1c</sub>: una edad de los pacientes superior a 36 años en el momento de la aleatorización y una edad mayor de 17 años en el momento del diagnóstico de la DM1 (143). En este trabajo no se detectaron factores predictores para un mayor descenso de la HbA<sub>1c</sub>, si bien el pequeño tamaño muestral podría justificar la ausencia de factores predictores. La edad de los pacientes por encima de 36 años en el momento de la inclusión aleatorizada ( $P=0,50$ ) o una edad superior a 17 años al diagnóstico de la DM1 ( $P=0,31$ ) no resultaron ser factores predictores de un descenso de HbA<sub>1c</sub> mayor del 0,5%.

#### **- Glucemia capilar e intersticial:**

Los pacientes de este trabajo de investigación mostraron algunas mejoras adicionales en otros parámetros del control glucémico vinculados a la glucemia intersticial.

No detectamos cambios en la frecuencia de la AGC a lo largo del estudio de manera global ni entre los grupos de intervención. Esto datos concuerdan con los de los pacientes de la prolongación a un año del estudio JDRF, donde no se encontraron cambios en la frecuencia de AGC (144). Otros trabajos han reflejado datos discordantes al respecto. Así, en el estudio de O'Connell et al los pacientes con adherencia  $\geq 70\%$  realizaron mayor número de AGC diaria (5,0/día vs. 3,5/día,  $P=0,04$ ) (104). Sin

embargo, los pacientes con MCG-TR activada del SWITCH realizaron menor número de AGC que aquellos que la tuvieron apagada (4,9 vs. 5,5,  $P<0,001$ ) (109). Diferentes formas de entrenamiento por parte de los pacientes a la hora de llevar a cabo la AGC y una experiencia no homogénea hacia la MCG-TR de los equipos sanitarios podrían justificar estas variaciones en la frecuencia de la AGC.

Dos trabajos habían reflejado previamente mejoras en la GMI asociado al uso de terapia integrada (ISCI+MCG-TR). La GMI descendió mediante dispositivos duales ( $-30,6\pm 54,0$ ,  $P\leq 0,005$ ) en el estudio de Racciah et al (105). Los pacientes con MCG-TR activada del estudio SWITCH consiguieron menor GMI que los que la tuvieron apagada ( $158,7$  mg/dL vs.  $169,9$  mg/dL,  $P<0,001$ ) (109). De igual forma, en el presente trabajo de investigación se detectó un descenso significativo global de la GMI desde el inicio al final del estudio de  $-19\pm 24$  mg/dL (IC 95%  $-30$ ,  $-8$ ;  $P=0,001$ ). No se encontraron diferencias en la GMI entre ambos grupos de intervención, los pacientes del grupo MCG-TR postISCI mantuvieron una elevada adherencia relativa a la MCG-TR ( $>60\%$ ) lo que podría haber enmascarado estos resultados.

Por otro lado, en la prolongación a 12 meses del estudio JDRF se observó un incremento significativo ( $P=0,02$ ) del tiempo en el rango de glucemia 71-180 mg/dL (144). Es más, en el estudio STAR 1 los pacientes asignados a sistema integrado (ISCI+MCG-TR) mejoraron significativamente sus valores de  $AUC>180$  mg/dL ( $-9,7\pm 16,5$  mg/dL/min,  $P=0,0001$ ) (141). Lo mismo ocurrió en el estudio SWITCH, donde los pacientes con MCG-TR “encendida” obtuvieron menor  $AUC>180$  mg/dL/día total que aquellos que la tuvieron “apagada” ( $72702$  mg/dL/día vs.  $109746$  mg/dL/día,  $P<0,001$ ) (109). En nuestro trabajo de investigación, solo los pacientes del grupo MCG-TR preISCI consiguieron una reducción durante el seguimiento en el  $AUC >180$

mg/dL/día (DMC, -10,92 mg/dL/día; IC 95%, -3,39, -0,20;  $P=0,026$ ). Sin embargo, no se encontraron diferencias en el AUC  $>180$  mg/dL/día entre ambos grupos de pacientes en la semana 12 ni en la semana 26.

Las mejoras en el control glucémico conseguida mediante terapias duales (ISCI+MCG-TR) valoradas hasta ahora no se asocian a un incremento del tiempo en hipoglucemia, si no que se postula que podría ocurrir todo lo contrario. En los estudios STAR 1 y Eurythmics no se observaron reducciones en el AUC $<70$  mg/dL en los pacientes asignados aleatoriamente a un sistema integrado (141). Por el contrario, en el estudio SWITCH los pacientes con MCG-TR activada tuvieron menor AUC  $<70$  mg/dL que aquellos que la tenían apagada (19 vs. 31 min/día,  $P=0,009$ ) (109). Datos preliminares de los pacientes de este estudio mostraron como el AUC  $<70$  mg/dL/día era menor entre los asignados a MCG-TR preISCI frente a los pacientes del grupo MCG-TR postISCI (145). Finalmente, se pudo confirmar esta mayor reducción (0,7 mg/dL/día vs. 2,7 mg/dL/día;  $P=0,009$ ) con una reducción del AUC  $<70$ /mg/dL/día exclusivamente en el grupo de pacientes del grupo MCG-TR preISCI (DMC, -1,8 mg/dL/día; IC 95%, -3,4, -0,2;  $P=0,03$ ).

Todo lo anterior sugiere que esta mejoría adicional en el control glucémico, más allá de la HbA<sub>1c</sub>, podría estar justificada por la mayor adherencia a la MCG-TR entre los pacientes del grupo MCG-TR preISCI.

#### **- Variabilidad glucémica:**

En este trabajo de investigación no se detectaron diferencias en ninguno de los parámetros de VG analizados entre ambos grupos de intervención ni cambios dentro de

cada grupo durante el seguimiento. Previamente, algunos estudios habían demostrado mejoras en ciertas variables de VG. En la prolongación a 12 meses del estudio JDRF se detectó una reducción de la DE ( $P=0,02$ ) y de la MAGE ( $P=0,03$ ) asociada al uso de dispositivos duales (144). Años más tarde, el estudio SWITCH, mostró como la VG fue menor durante el periodo de sensor “encendido” (adherencia media 80%) comparado con el tiempo de sensor “apagado” expresada mediante DE de la GMI de 24 h ( $3,97\pm 1,12$  vs.  $4,29\pm 1,19$ ,  $P=0,0007$ ), aunque no se encontraron diferencias en la MAGE (146).

Todos los pacientes de este trabajo tuvieron a su disposición los mismos instrumentos de tratamiento (ISCI+MCG-TR), con lo que no existía un grupo control que no recibiera MCG-TR. Este hecho, sumado a que el cálculo del tamaño de la muestra se realizó en función de la adherencia a la MCG-TR y sobre la base de diferencias en parámetros de VG, podría explicar la ausencia de resultados positivos. De hecho, al analizar a todos los pacientes, sin tener en cuenta la distribución aleatoria de los dos grupos, los pacientes con mayor adherencia a la MCG-TR sí conseguían beneficios adicionales significativos, expresados mediante reducción de DE (adherencia  $\geq 80\%$ ,  $39,5$  mg/dL vs. adherencia  $< 80\%$ ,  $40,5$  mg/dL,  $P=0,02$ ) y de la MAGE (adherencia  $\geq 80\%$ ,  $119,9\pm 32,4$  mg/dL vs. adherencia  $< 80\%$ ,  $140,3\pm 88,6$  mg/dL,  $P=0,022$ ). Estos datos, junto a los del estudio SWITCH sugieren que una elevada frecuencia de uso de la MCG-TR podría ser el factor básico para obtener beneficios adicionales sobre la VG.

#### **- Hipoglucemias:**

Otra novedad que ofrecen los resultados de este trabajo es la reducción de hipoglucemias asociado a una elevada adherencia a la MCG-TR. Se detectó una

reducción significativa en las hipoglucemias capilares y, lo más importante, un descenso del número de hipoglucemias graves cuando la MCG-TR se iniciaba precozmente en pacientes con tratamiento dual.

Hasta el momento, la información disponible no sugería una clara reducción de las hipoglucemias en pacientes tratados con terapia dual. De hecho, la mayoría de los trabajos encontraba un efecto nulo sobre los eventos hipoglucémicos pese a la reducción significativa en las cifras de HbA<sub>1c</sub> (101,102,104,105,109). Más aun, existían datos opuestos de dos trabajos de investigación. Por un lado, el estudio STAR 1 reflejó una tendencia al aumento de hipoglucemias graves (14 eventos vs. 11 eventos,  $P=0,04$ ), mientras que el estudio SWITCH (con una adherencia media del 80%) solo observó mayor reducción del tiempo en hipoglucemia  $<70$  mg/dL en el grupo de pacientes con MCG-TR “encendida” frente a los que no dispusieron de ella (19 vs. 31 min/día,  $p=0,009$ ) (109,141).

Recientemente, Ly et al han demostrado que la adición de la función de suspensión automática en terapia integrada (ISCI+MCG-TR) con adherencia del 68% reduce, en su conjunto, los eventos hipoglucémicos moderados y graves (110). En dicho trabajo, diseñado para valorar la eficacia de esta función en la reducción de hipoglucemias en pacientes con hipoglucemias inadvertidas tratados previamente con ISCI, todos los participantes tenían activada la función, con un umbral de la función suspensión en hipoglucemia en 60 mg/dL. En nuestro trabajo de investigación, no se detectaron hipoglucemias graves entre los pacientes del grupo MCG-TR preISCI, siendo la frecuencia de estos eventos durante el seguimiento inferior respecto al grupo MCG-TR postISCI ( $0,0\pm 0,0$  eventos/paciente/6 meses vs.  $0,63\pm 1,0$  eventos/paciente/6 meses;  $P=0,032$ ). Considerados globalmente, sólo un 68,2% los sujetos (MCG-TR preISCI, 72,7%; MCG-TR postISCI, 61,6%,  $P>0,05$ ) tenían activada la función de suspensión

automática en hipoglucemia, sugiriendo que al efecto observado respecto a las hipoglucemias podrían contribuir otros mecanismos relacionados con la MCG-TR. Así, la realización de suspensiones voluntarias y el uso de tasas de infusión basal temporal inferiores a la basal habitual podría haber jugado un papel en este efecto. Otra diferencia a tener en cuenta con el trabajo previo fue que el límite para la función de suspensión no se estableció de forma homogénea entre todos los participantes, sino que se hacía según práctica clínica, en función de las características individuales de cada sujeto (frecuencia previa de hipoglucemias graves, nivel de aparición de síntomas neuroglucopénicos, preocupación o impacto de las hipoglucemias en el paciente, etc.). De hecho, el umbral medio de suspensión empleado se situó en  $53 \pm 19$  mg/dL, sin diferencias entre ambos grupos de intervención (MCG-TR preISCI,  $52 \pm 12$  vs.  $55 \pm 28$  mg/dL,  $P > 0,05$ ). El establecimiento de un límite de suspensión automática ligeramente superior y el que todos los sujetos tuviesen la función activada podría haber evitado mayor número de hipoglucemias graves en el grupo MCG-TR postISCI, donde se dieron el 100% de eventos graves. Aun así, resulta significativo que no se diera ninguna hipoglucemia grave entre los pacientes del grupo MCG-TR preISCI, en el que dos de cada tres pacientes tenían la función activada y un umbral de glucemia intersticial para la suspensión automática cercano a 50 mg/dL. Desde luego, este beneficio se asocia al uso de los sensores de la glucosa, aunque como ya se ha referido, podría estar justificado no solo por la función de suspensión automática, si no por otras posibilidades del uso de la MCG-TR y de los sistemas integrados.

La suspensión automática en hipoglucemia en pacientes tratados mediante terapia dual con adherencia mínima del 80% reduce las hipoglucemias nocturnas en un 31,8%, sin incrementar los valores de HbA<sub>1c</sub> en pacientes con hipoglucemias nocturnas documentadas (113). En el presente trabajo de investigación, se detectó en los sujetos

del grupo MCG-TR preISCI una reducción significativa del 6,3% en el número de hipoglucemias capilares durante 24 h asociada a una adherencia al menos similar a los descrito previamente. Sin embargo, los pacientes del grupo MCG-TR postISCI no alcanzaron este beneficio adicional. Parece pues concebible que una mayor adherencia a la MCG-TR sea requisito para alcanzar una reducción en la frecuencia de hipoglucemias.

El estudio ASPIRE In-Home se diseñó específicamente para valorar la reducción de hipoglucemias nocturnas conseguida mediante la función de suspensión en hipoglucemia (umbral suspensión fijado en 70 mg/dL) de los dispositivos duales en pacientes con DM1 e hipoglucemias nocturnas previamente documentadas. El objetivo final de eficacia se situó en las diferencias en el AUC <70 mg/dL en el periodo 22:00 p.m. a 08:00 a.m. Tras tres meses, los pacientes con la función activada tuvieron una AUC para hipoglucemias nocturnas un 37,5% menor que los sujetos con la función inactivada (113). Resultados iniciales de nuestro trabajo reflejaron menor AUC <70 mg/dL durante las 24 h a los 6 meses de seguimiento entre los pacientes asignados a MCG-TR preISCI, datos que se confirmaron al completar el estudio clínico (145). Como se ha comentado previamente, no todos los pacientes tuvieron activada esta función, estableciéndose el umbral de activación en 53 mg/dL, un valor significativamente inferior, desde el punto de vista clínico, del empleado en el estudio ASPIRE In-Home. Los pacientes de ambos estudios son diferentes, así como la intervención y seguimiento, aunque resulta evidente que la reducción del AUC <70 mg/dL es beneficio adicional al uso de la MCG-TR, especialmente cuando se activa la función de suspensión en hipoglucemia en valores altos del rango de hipoglucemia. Aún así, el descenso del AUC <70 mg/dL en nuestro trabajo, pese a que no todos los pacientes tenían esta función activada, y con un límite de activación inferior al descrito



en el estudio ASPIRE In-Home apunta a que en la reducción de este parámetro deben participar mecanismos adicionales, tal y como se ha discutido previamente en relación con las hipoglucemias graves.

### **9.3 Calidad de vida relacionada con diabetes:**

Este estudio clínico observó una mejora en la CVRD asociada al uso de dispositivos integrados. Los pacientes del grupo MCG-TR preISCI mostraron una reducción significativa (mejora) en la puntuación global y en las cuatro secciones (satisfacción, impacto, preocupación social/vacacional, preocupación relacionada con DM) del cuestionario EsDQoL, mientras que los pacientes del grupo MCG-TR postISCI solo reflejaron una mejora en el apartado “Preocupación social/vacacional”.

Los datos sobre CVRD no han sido valorados o publicados por todos los ensayos clínicos realizados con sistemas integrados (104,105,141). Con la evidencia disponible no se ha podido establecer claramente un efecto beneficioso o perjudicial de estos dispositivos sobre la CVRD (10). Los instrumentos empleados para cuantificar la CVRD son variados y no permiten comparar fácilmente los resultados. Los diferentes trabajos disponibles en la bibliografía han utilizado los cuestionarios ADDQoL, PAID o IDSRQ para la CVRD, o bien el SF-12, que valora el estado de salud funcional. En el caso del presente trabajo de investigación se utilizó el cuestionario EsDQoL validado para estimar la CVRD en pacientes con DM1 que sigan tratamiento intensivo. Por lo tanto, de nuevo se emplea un método diferente, en este caso adaptado a la población diana del estudio, pacientes hispanohablantes, con lo que los valores de puntuación de los cuestionarios no son comparables con las referencias previas, pudiéndose solo realizar comparaciones cualitativas (mejora o no) en la CVRD.

Los pacientes entrevistados del grupo MCG-TR preISCI reflejaron una mejora global en la CVRD y en los cuatro subapartados del cuestionario. Estos datos son acordes con los publicados del estudio STAR3 y en el trabajo de Pierrot et al (111,112). Este último empleó además el test IDSRQ que informa adicionalmente a la CVRD sobre la preferencia sobre el tratamiento recibido, observando una mejoría en la puntuación de los pacientes tratados con sistemas duales. La preferencia sobre un tratamiento es consecuencia, entre otros aspectos, de la SF percibida con dicha terapia, y esta, a su vez influye sobre la CVRD (111).

La valoración de la SF mediante la sección correspondiente del cuestionario EsDQoL mostró en el grupo MCG-TR preISCI mejor puntuación final que el grupo MCG-TR postISCI (27,3 vs. 32,9;  $P=0,035$ ). De forma parecida, los pacientes del estudio SWITCH que tenían la MCG-TR “encendida” referían mayor SF, en este caso a través de la “status versión” del Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQs). Es de destacar que todas las diferencias encontradas al final del seguimiento en la satisfacción entre los grupos MCG-TR preISCI y MCG-TR postISCI se dan en pacientes que tuvieron a su disposición la misma tecnología y dispositivos electrónicos para el tratamiento de su DM.

Finalmente, no se detectaron diferencias en la puntuación global o en la subescalas del cuestionario EsDQoL en relación a los valores finales de HbA<sub>1c</sub>, hipoglucemias graves o frecuencia de hipoglucemias. Naturalmente, el limitado tamaño de la muestra de nuestro estudio puede haber dificultado la detección de alguno de estos posibles efectos, descritos con anterioridad en otros trabajos.

#### **9.4 Necesidades de insulina y peso:**

## - Necesidades de insulina:

En este trabajo de investigación se detectó una reducción global y en el grupo MCG-TR postISCI de las necesidades de insulina asociadas al uso de dispositivos duales desde el inicio al final del estudio. Sin embargo, el descenso en los requerimientos de insulina en el grupo MCG-TR preISCI resultó no significativo. El tamaño de la muestra, calculado con otro fin, puede haber enmascarado este efecto en el grupo MCG-TR preISCI, aunque se observó una disminución (no significativa) paralela al grupo MCG-TR postISCI de las necesidades diarias de insulina.

La forma de administrar la insulina también se modificó a lo largo del estudio según el grupo asignado. Así, los pacientes del grupo MCG-TR preISCI mostraron una reducción en la semana 12 de seguimiento en la proporción de insulina de la perfusión basal y un incremento en la administrada en forma de bolos. Estos datos van en la dirección de lo apuntado previamente por los estudios RealTrend y SWITCH, donde los participantes con sistemas integrados tenían una frecuencia diaria superior de administración de bolos de insulina y de uso de la función de bolo ayuda (105,146). De hecho, en nuestro trabajo detectamos que cuando los pacientes mantenían una adherencia hacia la MCG-TR  $\geq 70\%$  del tiempo se administraban mayor proporción de insulina en bolos, manteniendo unas frecuencias diarias superiores de bolos, así como de uso del bolo Wizard<sup>®</sup>. A diferencia de lo detectado en nuestro estudio, en el estudio RealTrend los pacientes del grupo sistema integrado tuvieron un incremento significativo de la dosis diaria total de insulina, esto podría estar justificado por el pobre control glucémico de los sujetos seleccionados en dicho trabajo, con una HbA<sub>1c</sub> basal próxima a 9% tratados con MDI, y probablemente con un infradosificación de dosis habitual de insulina (105).

## - **Peso:**

La mayoría de trabajos publicados no detallan el efecto de la terapia dual sobre el peso corporal (97,102,104,105,141,146). Tan solo se dispone de información de tres estudios, en los que no se observaron cambios significativos en los sujetos tratados con sistemas integrados frente a los pacientes tratados solo con terapia ISCI (101,113,144). En el presente trabajo no se encontraron diferencias en el peso corporal ni en el IMC a lo largo del estudio, aunque se observó un incremento global del peso desde el inicio del estudio hasta la semana 12, que no fue confirmado al final del seguimiento, siendo el peso final global comparable al peso al inicio del estudio.

Aunque inicialmente se pensó que la terapia ISCI podía conllevar un incremento de peso asociado a un mayor número de hipoglucemias, conforme a lo descrito en los primeros estudios, posteriormente se observó que este efecto no era tal; de hecho, ningún estudio controlado ha detectado diferencias significativas en el peso corporal al final del seguimiento entre los pacientes en terapia ISCI comparado con MDI (60). En nuestro estudio observamos un incremento en el peso transitorio y global en la semana 12 de seguimiento, que no estuvo asociado a un mayor número de hipoglucemias o eventos graves. La mejora del control glucémico y la optimización del aprovechamiento metabólico del ciclo de la glucosa podría estar detrás de este efecto.

## **9.5 Seguridad:**

La ausencia de cetoacidosis diabéticas, EAG relacionados con el dispositivo o con otras situaciones, o de fallecimientos apoya el criterio de seguridad de los sistemas

integrados en el tratamiento de los pacientes con DM1. Los estudios previos que han comparado la terapia dual frente a MDI o a la terapia ISCI no encontraron diferencias significativas en ninguna de estas situaciones (97,101,102,104,105,141,146). Pero la terapia ISCI puede producir efectos dermatológicos más allá de los criterios de seguridad clásicos, produciendo complicaciones dermatológicas documentadas como infecciones locales, lipoatrofia, hiperpigmentación, eczema o cicatrices (147,148). La frecuencia de estos procesos puede llegar hasta el 43% de los usuarios, siendo las cicatrices las más frecuentes (149). En el diseño de nuestro estudio no se tuvo en cuenta la descripción de todas las posibles lesiones cutáneas valoradas en estos trabajos, aunque no se detectaron infecciones en los puntos de inserción de los catéteres o sensores de la glucosa durante el seguimiento.

#### **9.6 Limitaciones:**

Este trabajo de investigación presenta algunas limitaciones. En primer lugar, los datos provienen de un tamaño de muestra limitado (n=22) y podrían no ser representativos o extrapolables al resto de pacientes tratados con sistemas duales. Aun así, el número de sujetos fue calculado de forma adecuada para poder encontrar diferencias entre grupos en el objetivo principal de adherencia a MCG-TR.

Por otro lado, las intervenciones eran conocidas por los participantes y los propios investigadores dada la naturaleza de los dispositivos electrónicos. Esto podría haber generado un sesgo en el comportamiento de los pacientes y/o en la exactitud de la recopilación de los datos. Las características de los sistemas de tratamiento, externos y obligatoriamente visibles, impidieron diseñar y realizar un ensayo clínico ciego.

Los estudios de intervención con sistemas electrónicos que requieren un alto grado de formación específica sobre su uso genera amplias diferencias en el tiempo de contacto entre los pacientes y el personal sanitario. Así, el estudio Eurythmics los sujetos en tratamiento con sistemas integrados reciben de media 250 minutos más de tiempo ( $P < 0,001$ ) en consulta que los pacientes asignados a MDI, aunque esta diferencia no fue finalmente un factor predictor del descenso de HbA<sub>1c</sub> (102). En nuestro estudio, ambos grupos de intervención recibieron el mismo programa educativo específico sobre el uso de ISCI y MCG-TR, pues tras las primeras tres semanas de estudio todos los pacientes recibían ya terapia dual completa. La medición del tiempo empleado con cada paciente podría haber ofrecido más información en este sentido.

Se han empleado diferentes criterios para definir una hipoglucemia en los estudios clínicos descritos previamente. Lo mismo ocurre con la gradación de la gravedad de estos eventos. Se establecieron unos criterios globalmente aceptados desde 2013 para definir los tipos de hipoglucemias, aunque la comparación con estudios previos a día de hoy resulta complicada, teniendo que consultar los diseños de cada estudio para aclarar el concepto de hipoglucemia empleado (78).

Además, el registro de hipoglucemias graves se basó en el recordatorio de los episodios realizado por los pacientes y en los libros de autoregistro. No se revisaron los registros oficiales clínicos como informes de asistencias a Servicios de Urgencias o llamadas al Sistema de Emergencias 112. Se preguntó activamente y específicamente en cada visita con el objetivo de evitar esta limitación.

## **9.7 Consideraciones finales:**

El inicio precoz de la MCG-TR en el contexto de sistemas integrados (ISCI+MCG-TR) asegura una mejor adherencia al tratamiento, y esto supone unos efectos adicionales sobre el control glucémico, CVRD y SF referida por los pacientes con DM1. Maximizar la frecuencia de uso de la MCG-TR podría ofrecer beneficios adicionales más allá de los valores de hemoglobina glicosilada.

El desarrollo tecnológico ofrecerá nuevos modelos de sistemas integrados que aportarán nuevas funciones para mejorar el control glucémico de las personas con DM, buena prueba de ello es la novedosa posibilidad de dispositivos integrados con capacidad para suspensión de la infusión basal de insulina en previsión de hipoglucemia y reanudación automatizada en euglucemia (SmartGuard, Medtronic Inc, Northridge, EEUU). Hasta alcanzar un páncreas artificial autónomo será necesaria la colaboración de los propios pacientes en aspectos básicos de los programas de educación diabetológica (dieta, AGC, actitud ante hipo e hiperglucemias, etc.). Como hemos visto, una experiencia temprana y satisfactoria con la MCG-TR permite una mayor adherencia, y conseguir así los beneficios secundarios a ésta.







# 10. CONCLUSIONES



## 10 Conclusiones.

En la presente tesis doctoral nos propusimos aclarar el efecto clínico de la introducción precoz de la MCG-TR en pacientes tratados con terapia dual (ISCI+MCG-TR). Las principales conclusiones obtenidas de nuestros estudios son las siguientes:

- Adherencia al tratamiento:
  - La introducción precoz de la MCG-TR (MCG-TR preISCI) aumentó la adherencia a ésta en pacientes con DM1 tratados con sistemas duales.
  
- Control glucémico:
  - Un mayor porcentaje de pacientes alcanzó valores de  $HbA_{1c} \leq 7\%$  cuando se mantuvo una adherencia mínima a MCG-TR  $\geq 60\%$ .
  - El inicio de la MCG-TR antes de la ISCI se asoció a una reducción significativa del AUC  $>180$  mg/dL y AUC  $<70$  mg/dL.
  - La VG fue menor, expresada como DE de la GMI intradía y MAGE, entre los pacientes que mantuvieron una adherencia a la MCG-TR  $\geq 80\%$  al final del estudio.
  - Los pacientes del grupo MCG-TR preISCI presentaron una menor frecuencia de hipoglucemias, así como de eventos graves.
  
- Calidad de vida relacionada con diabetes (CVRD):
  - Los sujetos asignados a MCG-TR preISCI mostraron una mejora en la CVRD, siendo su SF al final del seguimiento mayor que en los pacientes del grupo control MCG-TR postISCI.

➤ Seguridad:

- La introducción precoz de la MCG-TR resultó ser un modelo seguro para implementar tratamientos duales.





# 11. BIBLIOGRAFIA





## 11 Bibliografía.

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2016. *Diabetes Care*. 2016; 39 (Suppl 1): 1-108.
2. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012; 55: 88-93.
3. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med*. 1986; 314: 1360-8.
4. Soriano P, De Pablos PL. Epidemiología de la diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr*. 2007; 54: 2-7.
5. López-Siguero JP, Del Pino-De la Fuente A, Martínez-Aedo MJ, Moreno-Molina JA. Increased incidence of type 1 diabetes in the south of Spain. *Diabetes Care*. 2002; 25: 1099.
6. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G, EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009; 373: 2027-33.
7. Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E, et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia*. 2012; 55: 2142-7.
8. Stanescu DE, Lord K, Lipman TH. The epidemiology of type 1 diabetes in children. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012; 41: 679-94.
9. 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.
10. Yeh H-C, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012; 157: 336-47.
11. Hood KK, Peterson CM, Rohan JM, Drotar D. Association between adherence and glycemic control in pediatric type 1 diabetes: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2009; 124: 1171-9.
12. Mauras N, Fox L, Englert K, Beck RW. Continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Endocrine*. 2013; 43: 41-50.
13. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. 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: 3805.
14. Joubert M, Reznik Y. Personal continuous glucose monitoring (CGM) in diabetes management: review of the literature and implementation for practical use. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012; 96: 294-305.
  15. Heinemann L, Franc S, Phillip M, Battelino T, Ampudia-Blasco FJ, Bolinder J, et al. Reimbursement for continuous glucose monitoring: a European view. *J Diabetes Sci Technol*. 2012; 6: 1498-502.
  16. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet*. 2001; 358: 221-9.
  17. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1994; 331: 1428-36.
  18. Watkins PJ. Insulin infusion systems, diabetic control, and microvascular complications. *Br Med J*. 1980; 280: 350-2.
  19. Atkinson MA, Maclaren NK. What causes diabetes? *Sci Am*. julio de 1990; 263: 62-3, 66-71.
  20. Atkinson MA. The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012; 2: 11.
  21. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am*. 2005; 52: 1553-78.
  22. Vaarala O, Atkinson MA, Neu J. The «perfect storm» for type 1 diabetes: the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity. *Diabetes*. 2008; 57: 2555-62.
  23. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet Lond Engl*. 2014; 383: 69-82.
  24. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med*. 2005; 352:174-83.
  25. Fry A. Insulin delivery device technology 2012: where are we after 90 years? *J Diabetes Sci Technol*. 2012; 6: 947-53.
  26. Heinemann L. Insulin Pens and New Ways of Insulin Delivery. *Diabetes Technol Ther*. 2013; 15(Suppl 1): 48-59.
  27. Valla V. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) pumps. *Adv Exp Med Biol*. 2012;771:414-9.
  28. Golden SH, Sapir T. Methods for insulin delivery and glucose monitoring in diabetes: summary of a comparative effectiveness review. *J Manag Care Pharm JMCP*. 2012; 18 (Suppl 6): 1-17.

29. Heinemann L, Krinelke L. Insulin infusion set: the Achilles heel of continuous subcutaneous insulin infusion. *J Diabetes Sci Technol*. 2012; 6: 954-64.
30. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004; 141: 421-31.
31. Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2643-53.
32. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. The DCCT Research Group. *Diabetes*. 1986; 35: 530-45.
33. Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KG. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. *Br Med J*. 1978; 1: 204-7.
34. Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KG. Continuous subcutaneous insulin infusion: good blood glucose control for up to 4 days. *Diabetologia*. 1979; 16: 385-9.
35. Pickup JC, White MC, Keen H, Parsons JA, Alberti KG. Long-term continuous subcutaneous insulin infusion in diabetics at home. *Lancet Lond Engl*. 1979; 2: 870-3.
36. Home PD, Capaldo B, Burrin JM, Worth R, Alberti KG. A crossover comparison of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) against multiple insulin injections in insulin-dependent diabetic subjects: improved control with CSII. *Diabetes Care*. 1982; 5: 466-71.
37. White JR Jr, Campbell RK, Hirsch I. Insulin analogues: new agents for improving glycemic control. *Postgrad Med*. 1997; 101: 58-70.
38. Brunelle BL, Llewelyn J, Anderson JH Jr, Gale EA, Koivisto VA. Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1998; 21: 1726-31.
39. Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, Tsui E, Strack T. Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. *Diabetes*. 1997; 46: 440-3.
40. Melki V, Renard E, Lassmann-Vague V, Boivin S, Guerci B, Hanaire-Broutin H, et al. Improvement of HbA1c and blood glucose stability in IDDM patients treated with lispro insulin analog in external pumps. *Diabetes Care*. 1998; 21: 977-82.
41. Hanaire-Broutin H, Melki V, Bessières-Lacombe S, Tauber JP. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens using insulin lispro in type 1 diabetic patients on intensified treatment: a randomized study. The Study Group for the Development of Pump Therapy in Diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23: 1232-5.

42. Hoogma RPLM, Hammond PJ, Gomis R, Kerr D, Bruttomesso D, Bouter KP, et al. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2006; 23: 141-7.
43. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2000; 23: 639-43.
44. Garg S, Moser E, Dain M-P, Rodionova A. Clinical experience with insulin glargine in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2010; 12: 835-46.
45. Hirsch IB, Bode BW, Garg S, Lane WS, Sussman A, Hu P, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin aspart versus multiple daily injection of insulin aspart/insulin glargine in type 1 diabetic patients previously treated with CSII. *Diabetes Care.* 2005; 28: 533-8.
46. Bruttomesso D, Crazzolara D, Maran A, Costa S, Dal Pos M, Girelli A, et al. In Type 1 diabetic patients with good glycaemic control, blood glucose variability is lower during continuous subcutaneous insulin infusion than during multiple daily injections with insulin glargine. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2008; 25: 326-32.
47. Chiasson JL, Ducros F, Poliquin-Hamet M, Lopez D, Lecavalier L, Hamet P. Continuous subcutaneous insulin infusion (Mill-Hill Infuser) versus multiple injections (Medi-Jector) in the treatment of insulin-dependent diabetes mellitus and the effect of metabolic control on microangiopathy. *Diabetes Care.* 1984; 7: 331-7.
48. Saurbrey N, Arnold-Larsen S, Møller-Jensen B, Kühl C. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple insulin injections using the NovoPen. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 1988; 5: 150-3.
49. Schmitz A, Christiansen JS, Christensen CK, Hermansen K, Mogensen CE. Effect of pump versus pen treatment on glycaemic control and kidney function in long-term uncomplicated insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Dan Med Bull.* 1989; 36: 176-8.
50. DeVries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, Masurel N, Heine RJ, Dutch Insulin Pump Study Group. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycaemic control. *Diabetes Care.* 2002; 25: 2074-80.
51. Lepore G, Dodesini AR, Nosari I, Trevisan R. Both continuous subcutaneous insulin infusion and a multiple daily insulin injection regimen with glargine as basal insulin are equally better than traditional multiple daily insulin injection treatment. *Diabetes Care.* 2003; 26: 1321-2.
52. Tsui E, Barnie A, Ross S, Parkes R, Zinman B. Intensive insulin therapy with insulin lispro: a randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injection. *Diabetes Care.* 2001; 24: 1722-7.

53. Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jørgensen K, Hanssen KF, Sandvik L. Effects of intensified insulin treatment on various lesions of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1985; 100: 644-53.
54. Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jørgensen K, Hanssen KF, Sandvik L. Oscillatory potentials, macular recovery time, and diabetic retinopathy through 3 years of intensified insulin treatment. *Ophthalmology.* 1988; 95: 1358-66.
55. Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jørgensen K, Hanssen KF, Sandvik L. The response of diabetic retinopathy to 41 months of multiple insulin injections, insulin pumps, and conventional insulin therapy. *Arch Ophthalmol.* 1988; 106: 1242-6.
56. Dahl-Jørgensen K. Near-normoglycemia and late diabetic complications. The Oslo Study. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh).* 1987; 284: 1-38.
57. Dahl-Jørgensen K, Bjørø T, Kierulf P, Sandvik L, Bangstad HJ, Hanssen KF. Long-term glycemic control and kidney function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int.* 1992; 41: 920-3.
58. Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Sandvik L, Aagaes O. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: the Oslo study. *Br Med J Clin Res Ed.* 1985; 290: 811-5.
59. Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Ganes T, Kierulf P, Smeland E, et al. Effect of near normoglycaemia for two years on progression of early diabetic retinopathy, nephropathy, and neuropathy: the Oslo study. *Br Med J Clin Res Ed.* 1986; 293: 1195-9.
60. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (1): CD005103.
61. Hinzmann R, Schlaeger C, Tran CT. What do we need beyond hemoglobin A1c to get the complete picture of glycemia in people with diabetes? *Int J Med Sci.* 2012; 9: 665-81.
62. Standl E, Schnell O, Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and glycemic variability: should we care? *Diabetes Care.* 2011; 34 (Suppl 2): 120-7.
63. Muggeo M, Zoppini G, Bonora E, Brun E, Bonadonna RC, Moghetti P, et al. Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2000; 23: 45-50.
64. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, Bonomo K, Fiora E, Conti M, et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 813-9.

65. Cavalot F, Pagliarino A, Valle M, Di Martino L, Bonomo K, Massucco P, et al. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2011; 34: 2237-43.
66. Wadén J, Forsblom C, Thorn LM, Gordin D, Saraheimo M, Groop P-H, et al. A1C variability predicts incident cardiovascular events, microalbuminuria, and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2009; 58: 2649-55.
67. Nalysnyk L, Hernandez-Medina M, Krishnarajah G. Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab*. 2010; 12: 288-98.
68. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Effect of glucose variability on the long-term risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1901-3.
69. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1486-90.
70. Wang C, Lv L, Yang Y, Chen D, Liu G, Chen L, et al. Glucose fluctuations in subjects with normal glucose tolerance, impaired glucose regulation and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 76: 810-5.
71. Picconi F, Di Flaviani A, Malandrucchio I, Giordani I, Frontoni S. Impact of glycemic variability on cardiovascular outcomes beyond glycated hemoglobin. Evidence and clinical perspectives. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2012; 22: 691-6.
72. Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JBL, DeVries JH. Glucose variability; does it matter? *Endocr Rev*. 2010; 31: 171-82.
73. DeVries JH. Glucose variability: where it is important and how to measure it. *Diabetes*. 2013; 62: 1405-8.
74. Rodbard D. The challenges of measuring glycemic variability. *J Diabetes Sci Technol*. 2012; 6: 712.
75. Bolli GB, Kerr D, Thomas R, Torlone E, Sola-Gazagnes A, Vitacolonna E, et al. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: a randomized open parallel multicenter study. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1170-6.
76. Bragd J, von Döbeln A, Lins P-E, Adamson U, Bergström J, Oskarsson P. Basal insulin substitution with glargine or continuous subcutaneous insulin infusion in adult type 1 diabetes patients-a randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther*. 2010; 12: 689-93.

77. Oyer DS. The science of hypoglycemia in patients with diabetes. *Curr Diabetes Rev.* 2013; 9: 195-208.
78. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 1845-59.
79. Lepore G, Dodesini AR, Nosari I, Trevisan R. Effect of continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple daily insulin injection with glargine as basal insulin: an open parallel long-term study. *Diabetes Nutr Metab.* 2004; 17: 84-9.
80. Thomas RM, Aldibbiat A, Griffin W, Cox MAA, Leech NJ, Shaw JAM. A randomized pilot study in Type 1 diabetes complicated by severe hypoglycaemia, comparing rigorous hypoglycaemia avoidance with insulin analogue therapy, CSII or education alone. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2007; 24: 778-83.
81. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2010; 47 (Suppl 1): 77-81.
82. Quality of life. En: World Health Organization Quality of Life User Manual. Ginebra; 1998. p. 61-71.
83. Gill TM, Feinstein AR. A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. *JAMA J Am Med Assoc.* 1994; 272: 619-26.
84. Wagner JA, Abbott G, Lett S. Age related differences in individual quality of life domains in youth with type 1 diabetes. *Health Qual Life Outcomes.* 2004; 2:54.
85. Barnard KD, Lloyd CE, Skinner TC. Systematic literature review: quality of life associated with insulin pump use in Type 1 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2007; 24: 607-17.
86. Peyrot M, Rubin RR. Validity and reliability of an instrument for assessing health-related quality of life and treatment preferences: the Insulin Delivery System Rating Questionnaire. *Diabetes Care.* 2005; 28: 53-8.
87. Lozano-Serrano M, García-Seco JA, García-Seco F, Lozano-Hernández MC, Seco-Segura AM, Moreno-Fernández J, et al. Satisfaction and quality of life evaluation in patients with type 1 diabetes mellitus treated using continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily injections. *Enferm Clínica.* 2013; 23: 96-102.
88. Schiffrin A, Belmonte MM. Comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple injections of insulin. A one-year prospective study. *Diabetes.* 1982; 31: 255-64.
89. Nathan DM, Lou P, Avruch J. Intensive conventional and insulin pump therapies in adult type I diabetes. A crossover study. *Ann Intern Med.* 1982; 97: 31-6.



90. Conget I, Gimenez M. Real-time continuous glucose monitoring. Panacea or just a distraction. *Av Diabetol.* 2010; 26: 71-2.
91. 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.
92. Kim H-S, Shin J-A, Chang J-S, Cho J-H, Son H-Y, Yoon K-H. Continuous glucose monitoring: current clinical use. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012; 28 (Suppl 2): 73-8.
93. Moser EG, Morris AA, Garg SK. Emerging diabetes therapies and technologies. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012; 97: 16-26.
94. Sola-Gazagnes A, Vigerat C. Emergent technologies applied to diabetes: what do we need to integrate continuous glucose monitoring into daily practice? Where the long-term use of continuous glucose monitoring stands in 2011. *Diabetes Metab.* 2011; 37 (Suppl 4): 65-70.
95. Vazeou A. Continuous blood glucose monitoring in diabetes treatment. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 93 (Suppl 1): 125-30.
96. Penforis A, Personeni E, Borot S. Evolution of devices in diabetes management. *Diabetes Technol Ther.* 2011; 13 (Suppl 1): 93-102.
97. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1464-76.
98. 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.
99. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, Tamborlane WV, Bode BW, et al. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32: 1378-83.
100. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Beck RW, Lawrence JM, Laffel L, Wysocki T, Xing D, et al. 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.
101. 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.
102. Hermanides J, Nørgaard K, Bruttomesso D, Mathieu C, Frid A, Dayan CM, et al. Sensor-augmented pump therapy lowers HbA(1c) in suboptimally controlled

- Type 1 diabetes; a randomized controlled trial. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2011; 28: 1158-67.
103. Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastrototaro J, et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther.* 2008; 10: 377-83.
  104. 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.
  105. 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.
  106. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Sensor-augmented pump therapy for A1C reduction (STAR 3) study: results from the 6-month continuation phase. *Diabetes Care.* 2011; 34: 2403-5.
  107. Schmidt S, Nørgaard K. Sensor-augmented pump therapy at 36 months. *Diabetes Technol Ther.* 2012; 14: 1174-7.
  108. Conget I, Battelino T, Giménez M, Gough H, Castañeda J, Bolinder J, et al. The SWITCH study (sensing with insulin pump therapy to control HbA(1c)): design and methods of a randomized controlled crossover trial on sensor-augmented insulin pump efficacy in type 1 diabetes suboptimally controlled with pump therapy. *Diabetes Technol Ther.* 2011; 13: 49-54.
  109. Battelino T, Conget I, Olsen B, Schütz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2012; 55: 3155-62.
  110. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 310: 1240-7.
  111. Peyrot M, Rubin RR. Patient-reported outcomes for an integrated real-time continuous glucose monitoring/insulin pump system. *Diabetes Technol Ther.* 2009; 11: 57-62.
  112. Rubin RR, Peyrot M, STAR 3 Study Group. Health-related quality of life and treatment satisfaction in the Sensor-Augmented Pump Therapy for A1C Reduction 3 (STAR 3) trial. *Diabetes Technol Ther.* 2012; 14: 143-51.
  113. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med.* 2013; 369: 224-32.

114. Hommel E, Olsen B, Battelino T, Conget I, Schütz-Fuhrmann I, Hoogma R, et al. Impact of continuous glucose monitoring on quality of life, treatment satisfaction, and use of medical care resources: analyses from the SWITCH study. *Acta Diabetol.* 2014; 51: 845-51.
115. Tanenberg RJ, Welsh JB. Patient behaviors associated with optimum glycemic outcomes with sensor-augmented pump therapy: insights from the star 3 study. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2015; 21: 41-5.
116. Moreno-Fernandez J, Benito-Lopez P, Garcia-Manzanares A, Silva J, Lopez M, Aguirre M, et al. Paradigm Real Time 722 results in patient series with diabetes mellitus type 1. *Av Diabetol.* 2010; 27: 42-6.
117. Ramchandani N, Arya S, Ten S, Bhandari S. Real-life utilization of real-time continuous glucose monitoring: the complete picture. *J Diabetes Sci Technol.* 2011; 5: 860-70.
118. Gazquez-Aranda M, Fernandez-Pedroche M, Moreno-Fernandez J, Garcia-Manzanares A, Silva J, Santana B, et al. Experiencia clínica con MCG-TR con Paradigm Veo en pacientes diabéticos tipo 1. 2011; 27 (Supl 1): 93.
119. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 1998; 15: 539-53.
120. Shashaj B, Busetto E, Sulli N. Benefits of a bolus calculator in pre- and postprandial glycaemic control and meal flexibility of paediatric patients using continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2008; 25: 1036-42.
121. Zisser H, Wagner R, Pleus S, Haug C, Jendrike N, Parkin C, et al. Clinical performance of three bolus calculators in subjects with type 1 diabetes mellitus: a head-to-head-to-head comparison. *Diabetes Technol Ther.* 2010; 12: 955-61.
122. Cukierman-Yaffe T, Konvalina N, Cohen O. Key elements for successful intensive insulin pump therapy in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 92: 69-73.
123. Driscoll KA, Johnson SB, Hogan J, Gill E, Wright N, Deeb LC. Insulin bolusing software: the potential to optimize health outcomes in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol.* 2013; 7: 646-52.
124. Mastrototaro J, Lee S. The integrated MiniMed Paradigm REAL-Time insulin pump and glucose monitoring system: implications for improved patient outcomes. *Diabetes Technol Ther.* 2009; 11 (Suppl 1): 37-43.
125. Deeb A, Abu-Awad S, Abood S, El-Abiary M, Al-Jubeh J, Yousef H, et al. Important determinants of diabetes control in insulin pump therapy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther.* 2015; 17: 166-70.

126. Vidal M, Jansà M. Monitorización glucémica y educación terapéutica en la diabetes. *Av Diabetol.* 2010; 26 (Suppl 1): 15-28.
127. Beato-Víbora PI, Tormo-García MÁ. Glycemic control and insulin requirements in type 1 diabetic patients depending on the clinical characteristics at diabetes onset. *Endocr Res.* 2014; 39: 86-90.
128. Beato-Víbora PI, Arroyo-Díez FJ. Differences in the mean amplitude of glycemic excursions calculated by two automated methods. *Diabetes Technol Ther.* 2014; 16: 123-4.
129. Millán MM, Reviriego J, Del Campo J. Revaluación de la versión española del cuestionario Diabetes Quality of Life (EsDQOL). *Endocrinol Nutr.* 2002; 49: 322-4.
130. Savage MW, Dhatariya KK, Kilvert A, Rayman G, Rees JAE, Courtney CH, et al. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis: Diabetic ketoacidosis guidelines. *Diabet Med.* 2011; 28: 508-15.
131. Nyenwe EA, Kitabchi AE. Evidence-based management of hyperglycemic emergencies in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 94: 340-51.
132. Klocker AA, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Blood  $\beta$ -hydroxybutyrate vs. urine acetoacetate testing for the prevention and management of ketoacidosis in Type 1 diabetes: a systematic review. *Diabet Med.* 2013; 30: 818-24.
133. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, Buckingham B, Beck RW, Tamborlane WV, Xing D, Kollman C, et al. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2007; 151: 388-93.
134. Diabetes Research in Children Network Study Group, Weinzimer S, Xing D, Tansey M, Fiallo-Scharer R, Mauras N, et al. Prolonged use of continuous glucose monitors in children with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion or intensive multiple-daily injection therapy. *Pediatr Diabetes.* 2009; 10: 91-6.
135. Messer L, Ruedy K, Xing D, Coffey J, Englert K, Caswell K, et al. Educating families on real time continuous glucose monitoring: the DirecNet navigator pilot study experience. *Diabetes Educ.* 2009; 35: 124-35.
136. Davis SN, Horton ES, Battelino T, Rubin RR, Schulman KA, Tamborlane WV. STAR 3 randomized controlled trial to compare sensor-augmented insulin pump therapy with multiple daily injections in the treatment of type 1 diabetes: research design, methods, and baseline characteristics of enrolled subjects. *Diabetes Technol Ther.* 2010; 12: 249-55.
137. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Bode B, Beck RW, Xing D, Gilliam L, Hirsch I, et al. Sustained benefit of continuous glucose monitoring on A1C, glucose profiles, and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32: 2047-9.

138. Nyrgaard K, Scaramuzza A, Bratina N, Lalić NM, Jarosz-Chobot P, Kocsis G, et al. Routine sensor-augmented pump therapy in type 1 diabetes: the INTERPRET study. *Diabetes Technol Ther.* 2013; 15: 273-80.
139. Jenkins AJ, Krishnamurthy B, Best JD, Cameron FJ, Colman PG, Farish S, et al. Evaluation of an algorithm to guide patients with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion on how to respond to real-time continuous glucose levels: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2010; 33: 1242-8.
140. Jenkins AJ, Krishnamurthy B, Best JD, Cameron FJ, Colman PG, Hamblin PS, et al. An algorithm guiding patient responses to real-time-continuous glucose monitoring improves quality of life. *Diabetes Technol Ther.* 2011; 13: 105-9.
141. Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastrototaro J, et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther.* 2008; 10: 377-83.
142. Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH, Hanaire-Broutin H, Heine RJ, Melki V, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c. *Diabetes Care.* 2004; 27: 2590-6.
143. Buse JB, Dailey G, Ahmann AA, Bergenstal RM, Green JB, Peoples T, et al. Baseline predictors of A1C reduction in adults using sensor-augmented pump therapy or multiple daily injection therapy: the STAR 3 experience. *Diabetes Technol Ther.* 2011; 13: 601-6.
144. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Bode B, Beck RW, Xing D, Gilliam L, Hirsch I, et al. Sustained benefit of continuous glucose monitoring on A1C, glucose profiles, and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32: 2047-9.
145. Moreno-Fernandez J, Gomez FJ, Gazquez M, Pedroche M, García-Manzanares A, Tenias JM, et al. Real-time continuous glucose monitoring or continuous subcutaneous insulin infusion, what goes first?: results of a pilot study. *Diabetes Technol Ther.* 2013; 15: 596-600.
146. The SWITCH Study Group, Battelino T, Conget I, Olsen B, Schütz-Fuhrmann I, Hommel E, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2012; 55: 3155-62.
147. Conwell LS, Pope E, Artiles AM, Mohanta A, Daneman A, Daneman D. Dermatological complications of continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents. *J Pediatr.* 2008; 152: 622-8.
148. Schober E, Rami B. Dermatological side effects and complications of continuous subcutaneous insulin infusion in preschool-age and school-age children. *Pediatr Diabetes.* 2009; 10: 198-201.
149. Binder E, Lange O, Edlinger M, Meraner D, Abt D, Moser C, et al. Frequency of dermatological side effects of continuous subcutaneous insulin infusion in

children and adolescents with type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* 2015; 123: 260-4.









## 12. ANEXOS



## 12 Anexos.

### 12.1 Modelo educativo específico en MCG-TR:

- Primera hora (introducción a la MCG-TR):

- a) Concepto de MCG-TR.

El monitoreo continuo de la glucosa (MCG) le ofrece una imagen completa de sus niveles de glucosa, y esto puede conducir a decisiones más adecuadas para el tratamiento y un control más eficaz de la glucosa.

Las pruebas de hemoglobina glicosilada y las glucemias capilares pasan por alto información importante sobre su control glucémico. El glucómetro solo proporciona una “instantánea” de su nivel de glucosa en un momento dado. Un dispositivo de MCG le ofrece una visión más amplia de las tendencias de su glucosa y le deja saber dónde se situaba y hacia dónde se dirige.

El MCG mide constantemente sus valores de glucosa a través del sensor que se inserta bajo la piel. El sensor de glucosa es un electrodo muy pequeño que se inserta debajo de la piel y mide los niveles de glucosa en los líquidos que contiene su piel. El sensor de glucosa emite una señal electrónica que se relaciona con la cantidad de glucosa existente en la sangre. Está conectado a un transmisor que envía por radiofrecuencia la información a su “bomba” de insulina. La pantalla de la “bomba” muestra entonces los valores de

glucosa leídos, y le avisa cuando detecta que se acercan a un límite alto o bajo, o que sus cifras de glucosa oscilan rápidamente. Es decir, el sistema de MCG permite alertarlo antes de que alcance unos valores preestablecidos de glucosa.

b) Componentes de la MCG.

El MCG consta de un sensor de glucosa, un transmisor y el monitor de la pantalla de su microinfusora para ver sus niveles de glucosa.

Su “bomba” de insulina puede sujetarse al cinturón, ocultarse en el bolsillo o colocarse debajo de la ropa. Este componente le permite visualizar sus niveles actuales de glucosa, las tendencias históricas y la previsión de glucemia. También le avisa antes de que usted alcance sus límites altos o bajo, y si el nivel de glucosa sube o baja e forma brusca.

El transmisor del MCG es un dispositivo pequeño y liviano que se acopla al sensor de glucosa, obtiene los datos de su glucosa y los envía de forma inalámbrica a la unidad del monitor de la glucosa.

El transmisor que empleará es estanco al agua y puede usarse sin preocupación para nadar, bañarse o ducharse. El transmisor es recargable y permite 3 días de uso continuo con una carga de 20 minutos y hasta 14 días de uso continuo con una carga completa.

El sensor de glucosa se inserta debajo de la piel para comprobar los niveles de glucosa en los líquidos de los tejidos. El sensor de glucosa tiene un pequeño parche adhesivo (que se pega) para

sostenerse en su lugar durante algunos días, después de los cuales debe reemplazarse por uno nuevo. El sensor de glucosa se inserta con una aguja que se retira una vez colocado en su lugar. El sitio más común para colocar el sensor de glucosa es el abdomen, aunque pueden emplearse otras localizaciones como el glúteo o los muslos.

Finalmente, el sensor de glucosa se inserta mediante un pinchador debajo de la piel. El sensor se coloca en el pinchador y con un solo oprimir un botón se inserta de manera fácil y rápida.

c) Desfase temporal con valores de glucemia capilar.

El sensor de glucosa mide los valores de glucosa en el líquido que existe de manera normal entre los tejidos. Las variaciones de las cifras de glucosa en sangre capilar tardan unos 10-20 minutos en modificar la concentración de glucosa del líquido intersticial que es la que finalmente registra el sensor de la glucosa. Este desfase temporal puede ser aun mayor cuando los valores de glucosa oscilan rápidamente en sangre, como por ejemplo al entrar en hipoglucemia, sus rebotes hiperglucémicos o en el periodo de después de las comidas.

d) Diferencias en los valores observados con glucemia capilar.

Además, el método de medición de los sensores de la glucosa puede diferir con el empleado por su tira reactiva de glucosa capilar habitual. A lo anterior habría que añadir hasta un 15% de variación respecto a su método habitual de medición de glucosa.

e) Planteamiento y resolución de ejemplos prácticos.

- Segunda hora (consolidación en MCG-TR 1ª parte):

a) Resolución de dudas.

b) Concepto de tendencias intradía en la glucemia capilar e intersticial.

Sus valores de glucemia intersticial oscilan a lo largo del día y de varios días consecutivos, pudiendo existir un patrón de repetición de valores, lo que marca una tendencia. Cuando la repetición se produce en el mismo día se denomina intradía, por ejemplo si una tarde realiza ejercicio físico, a las pocas horas puede tener una tendencia intradía hacia la hipoglucemia. Si realiza ejercicio físico todas las tardes de una semana, encontrará una tendencia a hipoglucemias repetidamente a lo largo de la semana, a eso se denomina tendencia interdías.

c) Alertas posibles en MCG-TR.

El sistema de MCG permite tres niveles de alerta de glucosa:

1. Alertas de límite de glucosa: notifican valores de glucosa por sensor que han alcanzando, disminuido o aumentado por encima de los límites de glucosa que se han programado en su dispositivo. Se pueden establecer hasta ocho límites altos y bajos personalizados para diferentes momentos del día.
2. Alertas predictivas: notifican sobre futuros niveles bajos o altos de glucosa hasta 30 minutos antes de que ocurran. Se pueden configurar entre los 5 y 30 minutos de tiempo.
3. Alertas de índice de cambios: avisan sobre la velocidad a la que los valores de glucosa del sensor aumentan o disminuyen con respecto a sus límites de índice de cambio de valores de glucosa. Las alertas de índice de cambio pueden configurarse desde 1,1 a 5,0 mg/dL/minuto. Las alertas aparecen como flechas simples o dobles en la pantalla.

d) Planteamiento y resolución de ejemplos prácticos.

- Tercera hora (consolidación en MCG-TR 2ª parte):

- a) Resolución de dudas.
- b) Actitud ante alertas de límite, predictivas e índice de cambio en MCG-TR.



1. Alertas de límite de glucosa: piense en cuando sale a caminar de casa. Digamos que a mitad de camino comienza a sentirse mal y se detiene para realizar una prueba. Nota que el nivel de azúcar en sangre es bajo y que tiene que actuar inmediatamente. Con las alertas de límite es posible configurar una alerta de umbral bajo, y así, recibir una alerta antes de que se envíe un aviso de que ha alcanzado su límite bajo de glucosa según el sensor, debe considerar confirmar el valor con un pinchazo en el dedo, y actuar en consecuencia, por ejemplo, ingerir 15 gramos de carbohidratos. La microinfusora reconoce cuando los niveles de glucosa están alcanzando sus límites bajos, y responde de forma inmediata suspendiendo la administración de insulina.
2. Alerta predictiva: digamos que siempre se mide la glucosa antes de conducir un automóvil. Sin embargo, durante el viaje, tiene la sensación de tener la glucosa baja y tiene que actuar para confirmarlo, deteniendo el vehículo. Mediante la MCG puede recibir una alerta hasta 30 minutos antes de que los niveles de glucosa sean bajos, pudiendo actuar antes y con menor intensidad ante una supuesta hipoglucemia. En cualquier caso, usted puede confirmar la lectura de la MCG con una glucemia capilar.
3. Alerta de índice de cambio: imagine que no ha podido o ha olvidado administrarse el bolo de insulina de la comida, y ahora

puede que sus cifras de glucosa aumenten rápidamente. Con las alertas de índice de cambios puede controlar sus niveles de glucosa, alertándole de los cambios rápidos en los niveles de glucosa par tener más información para tomar cualquier acción adecuada.

c) Concepto de alerta por suspensión en hipoglucemia.

La función de suspensión de administración de insulina por hipoglucemia es una función de la MCG que ayuda a personas que tienen miedo a no darse cuenta de que estaban sufriendo una hipoglucemia o que no notan las hipoglucemias. Si se activa la función, la bomba para automáticamente la infusión de insulina durante 2 h, cuando los niveles de glucosa alcanzan un umbral predeterminado y, sin intervención, reanuda la administración de insulina basal a su tasa predeterminada.

d) Actitud ante alerta por suspensión en hipoglucemia.

Si no responde a la alarma, la bomba se suspende durante 2 h, emitiendo un sonido y un mensaje en pantalla. Pasadas las 2 h, la bomba se reanuda, pero si la glucosa en sangre sigue baja 4 h después de reanudar la administración basal, se vuelve a suspender la administración de insulina.

Si responde a la alarma, puede optar por suspender o reanudar la administración de insulina basal. Si reanuda la administración

basal, la bomba seguirá pasando insulina. Si decide suspender la infusión, la bomba para la administración de insulina como se indicó previamente.

El periodo de 2 h se basa en la evidencia científica y permite que la glucosa vuelva a niveles normales. El periodo de 4 h para reanudar reduce el riesgo de hiperglucemia de rebote.

e) Planteamiento y resolución de ejemplos prácticos.

- Cuarta hora (MCG-TR avanzada):

- a) Técnica de inserción y recambio de elementos de MCG-TR.
- b) Configuración de alertas de la MCG-TR por parte del personal sanitario.
- c) Calibración:

Su sistema de MCG necesita de lecturas de medidor de glucosa en sangre capilar para generar las lecturas de glucosa del sensor. Estas lecturas del glucómetro se introducen en la bomba y se emplean para las calibraciones. Las calibraciones son esenciales para asegurar que el sensor de glucosa mantenga su precisión con el paso de los días. La MCG no elimina la necesidad de realizar glucemias capilares, siendo obligatorias 3 ó 4 calibraciones al día. La bomba acepta lecturas para calibración de entre 40-400 mg/dL pero se recomienda introducir valores 80-200 mg/dL para incrementar la optimización de la calibración. Igualmente, no se

recomienda emplear valores de glucosa cuando las cifras estén oscilando rápidamente, por ejemplo, rebotes de hipoglucemias o periodo postprandial. Normalmente, los paciente introducen los valores de glucemia capilar de antes de las 3 comidas principales para calibrar la MCG.

## 12.2 Cuestionario EsDQoL (versión española):

Respuestas: Nunca = 1; Casi nunca = 2; A veces = 3; Casi siempre = 4; Siempre = 5.

### Satisfacción

1. ¿Está usted satisfecho con la cantidad de tiempo que tarda en controlar su diabetes?
2. ¿Está usted satisfecho con la cantidad de tiempo que ocupa en revisiones ?
3. ¿Está usted satisfecho con la cantidad de tiempo que tarda en determinar su nivel de azúcar ?
4. ¿Está usted satisfecho con su tratamiento ?
5. ¿Está usted satisfecho con la flexibilidad que tiene en su dieta?
6. ¿Está usted satisfecho con la carga que supone su diabetes en su familia?
7. ¿Está usted satisfecho con su conocimiento sobre la diabetes?
8. ¿Está usted satisfecho con su sueño?
9. ¿Está usted satisfecho con sus relaciones sociales y amistades?
10. ¿Está usted satisfecho con su vida sexual?
11. ¿Está usted satisfecho con sus actividades en el trabajo, colegio u hogar?
12. ¿Está usted satisfecho con la apariencia de su cuerpo?
13. ¿Está usted satisfecho con el tiempo que emplea haciendo ejercicio?
14. ¿Está usted satisfecho con su tiempo libre?
15. ¿Está usted satisfecho con su vida general?

### Impacto

16. ¿Con qué frecuencia siente dolor asociado con el tratamiento de su diabetes?

17. ¿Con qué frecuencia se siente avergonzado por tener que tratar su diabetes en público?
18. ¿Con qué frecuencia se siente físicamente enfermo?
19. ¿Con qué frecuencia su diabetes interfiere en su vida familiar?
20. ¿Con qué frecuencia tiene problemas para dormir?
21. ¿Con qué frecuencia encuentra que su diabetes limita sus relaciones sociales y amistades?
22. ¿Con qué frecuencia se siente restringido por su dieta?
23. ¿Con qué frecuencia su diabetes interfiere en su vida sexual?
24. ¿Con qué frecuencia su diabetes le impide conducir ó usar una máquina (p.e. Máquina de escribir)?
25. ¿Con qué frecuencia su diabetes interfiere en la realización de ejercicio?
26. ¿Con qué frecuencia abandona sus tareas en el trabajo, colegio o casa por su diabetes?
27. ¿Con qué frecuencia se encuentra usted mismo explicándose qué significa tener diabetes?
28. ¿Con qué frecuencia cree que su diabetes interrumpe sus actividades de tiempo libre?
29. ¿Con qué frecuencia bromean con usted por causa de su diabetes?
30. ¿Con qué frecuencia siente que por diabetes va al cuarto de baño, más que los demás?
31. ¿Con qué frecuencia come algo que no debe antes de decirle a alguien que tiene diabetes?
32. ¿Con qué frecuencia esconde a los demás el hecho de que usted está teniendo una reacción insulínica?


### **Preocupación social/vacacional**


33. ¿Con qué frecuencia le preocupa si se casará?
34. ¿Con qué frecuencia le preocupa si tendrá hijos?
35. ¿Con qué frecuencia le preocupa si conseguirá el trabajo que desea?
36. ¿Con qué frecuencia le preocupa si le será denegado un seguro?
37. ¿Con qué frecuencia le preocupa si será capaz de completar su educación?
38. ¿Con qué frecuencia le preocupa si perderá el empleo?
39. ¿Con qué frecuencia le preocupa si podrá ir de vacaciones o de viaje?

### **Preocupación relacionada con diabetes**

40. ¿Con qué frecuencia le preocupa si perderá el conocimiento?
41. ¿Con qué frecuencia le preocupa que su cuerpo parezca diferente a causa de su diabetes?
42. ¿Con qué frecuencia le preocupa si tendrá complicaciones debidas a su diabetes?
43. ¿Con qué frecuencia le preocupa si alguien no saldrá con usted a causa de su diabetes?

## 12.3 Autorización Comité Ético Hospitalario:

 Complejo Hospitalario  
La Mancha Centro

 sescam

**INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

D<sup>a</sup> Esperanza Segura Molina, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Complejo Hospitalario La Mancha Centro


**CERTIFICA**

Que este Comité ha evaluado la propuesta para la investigación clínica del estudio titulado: *"Estudio experimental para la comparación de dos modelos educativos diabetológicos para el inicio del tratamiento combinado con infusión subcutánea de insulina y monitorización continua de glucosa en pacientes con diabetes tipo 1"*, cuyo Investigador Principal es el Dr. Jesús Moreno Fernández, del Servicio de Endocrinología, en su reunión del pasado 25 de junio de 2009; Acta núm. 06/09 y en cuya valoración estuvieron presentes los siguientes miembros del C.E.I.C.:

**Secretaria:** Dra. Esperanza Segura Molina (Farmacóloga Clínica)  
**Vocales:**  
D. Ignacio Alcañiz Octavio (Enfermero)  
Dr. Juan Carlos Valenzuela Gámez (Farmacia)  
Dr. Jesús Cabra Dueñas (Coordinador de Investigación)  
Dr. Ramón Garrido Palomo (Pediatria)  
Dr. Francisco Pérez Roldán (Digestivo)  
D. Alipio Lara Olivares (Director Instituto Vid Vino de Castilla La Mancha)  
Dr. José M<sup>a</sup> Tenías Burillo (Unidad de Apoyo a la Investigación)  
D<sup>a</sup> Aña M<sup>a</sup> Jiménez Ruiz (Suministros-Logística)  
Dr. Alfonso Gimeno Collado (Urología)

**EVALUACIÓN: FAVORABLE**

Lo que firmo en Alcázar de San Juan, a 3 de Agosto de 2.009



Fdo: Dra. Esperanza Segura Molina  
Secretaria C.E.I.C.



## **12.4 Hoja de información y consentimiento informado para participar en el estudio clínico:**

Hoja de información para pacientes y Consentimiento informado.

Título: Estudio experimental para la comparación de dos modelos educativos diabetológicos para el inicio del tratamiento combinado con infusión subcutánea de insulina y monitorización continua de glucosa en pacientes con diabetes tipo 1.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Jesús Moreno Fernández

LUGAR: Consulta de terapias ISCI-MCG.

Esta hoja de consentimiento puede contener palabras que no entienda. Por favor, pregunte al investigador encargado o a cualquier personal del estudio para que le explique cualquier palabra o información que no entienda. Usted puede llevarse a su casa una copia de este consentimiento para pensar sobre este estudio o para discutir con su familia o amigos antes de tomar su decisión.

### **INTRODUCCIÓN:**

Ha sido invitado a participar en un estudio de investigación. Antes que usted pueda participar en el estudio lea este consentimiento cuidadosamente. Haga todas las preguntas que usted tenga, para asegurarse de que entienda los procedimientos del estudio, incluyendo los riesgos y beneficios.

### **PROPÓSITO DEL ESTUDIO:**

El motivo para realizar el presente estudio es conocer más a fondo el posible beneficio que puede aportar el realizar un programa educativo sobre monitorización continua de glucosa y su uso antes de comenzar un tratamiento con un infusor subcutáneo de insulina (o bomba de insulina). La monitorización continua de glucosa es un sistema utilizado para medir los niveles de glucosa (azúcar) en el cuerpo de manera continua y

directa, es decir, en tiempo real. Este tipo de medición de glucosa requiere de al menos dos calibraciones diarias con sus niveles de glucosa en sangre capilar, y ofrece información complementaria a dichos valores. La infusión subcutánea continua de insulina es un tratamiento con una infusor o bomba de insulina que le administra de manera permanente insulina debajo de la piel. Ambos sistemas se han de llevar continuamente insertados con un catéter a nivel subcutáneo (debajo de la piel). Suponemos que el disponer de un tiempo de adaptación a este sistema de monitorización antes de comenzar un tratamiento con bomba de insulina puede mejorar los resultados en el control glucémico posterior.

#### PARTICIPANTES DEL ESTUDIO:

En el estudio puede participar pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 que vayan a iniciar un tratamiento con bomba de insulina y monitorización continua de glucosa, estando en plena facultad de sus propiedades intelectuales. En caso ser menores de edad, se requiere el visto bueno del padre/madre o tutor.

La participación en este estudio es totalmente voluntaria. Usted puede abandonar el estudio en cualquier momento sin ser penalizado ni perder beneficios.

Se espera que participen un total de 40 personas, que serán escogidas durante todo un año.

#### PROCEDIMIENTO:

Al participar en el estudio recibirá un programa educativo y entrenamiento para la monitorización continua de glucosa, antes o después (según al grupo que sea asignado) de comenzar un tratamiento con bomba de insulina. El sistema educativo será el mismo en cualquier caso, cambiando solo el momento de recibirlo. En cualquier caso recibirá las mismas visitas, atención médica y se le harán las mismas analíticas que a cualquier otro paciente que vaya a iniciar tratamiento con bomba de insulina.

El programa educativo constará de 3 visitas semanales en el hospital para aprender a manejar e interpretar el monitor continuo de glucosa.

El estudio clínico se realizará a lo largo de 6 meses.

#### RIESGOS:

Al tratarse solo de un programa educativo, igual para todos los pacientes, no le expondremos a ningún riesgo para su salud.

#### BENEFICIOS:

Su diabetes podría mejorar como resultado de su participación en el estudio, aunque no hay ninguna garantía de que esto suceda con seguridad.

Por otro lado, la información que este estudio aporte nos podría conducir a un mejor tratamiento para el futuro de esta enfermedad.

#### COSTOS E INCENTIVOS:

No hay ningún costo por participar, ni por el material educativo o tratamientos que incluye el estudio.

A usted no se le pagará nada por participar en el estudio.

#### ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO:

Si usted decide no participar en este estudio, se iniciará un tratamiento con bomba de insulina y monitorización continua de glucosa según se viene realizando habitualmente en este Hospital. Su médico le expondrá la misma detenidamente. Usted no tiene que participar en este estudio para ser tratado con una bomba de insulina y monitorización continua de glucosa por su diabetes.

#### PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD:

Si elige participar, el investigador conseguirá datos personales y sobre su salud. En cualquier caso, toda la información estará sujeta de acuerdo a la actual legislación vigente sobre Ley de Protección de Datos.

#### PARTICIPACIÓN Y RETIRO VOLUNTARIO:

La participación que se le pide es totalmente voluntaria. Puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento. Esta decisión no producirá pérdidas de beneficios a los que tenga derecho.

**PREGUNTAS:**

Si tiene alguna pregunta sobre el estudio o participación puede realizarla ahora, si no siga leyendo.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO:**

He leído la información de esta hoja de consentimiento, siendo atendidas correctamente todas las preguntas sobre el mismo.

Autorizo el uso y divulgación de mi información para los propósitos descritos anteriormente.

Al firmar esta hoja de consentimiento, no renuncio a ninguno de mis derechos legales.

Nombre del participante: \_\_\_\_\_

Firma del participante: \_\_\_\_\_

Nombre del padre/madre/tutor: \_\_\_\_\_

Firma del padre/madre/tutor: \_\_\_\_\_

Nombre del investigador principal: Dr. Jesús Moreno Fernández

Firma del investigador principal: \_\_\_\_\_

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_

## **12.5 Hoja de información y consentimiento informado para terapia ISCI:**

### **IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN:**

La “bomba” de infusión subcutánea continua de insulina es un dispositivo electrónico con un catéter que se inserta bajo la piel, y que permite administrar insulina en forma de goteo continuo durante todo el día (insulina basal), permitiendo además inyectar insulina antes de las comidas (bolos de insulina), imitando el funcionamiento natural del páncreas mejor que los tratamientos con múltiples inyecciones de insulina mediante plumas (o bolígrafos de insulina) o viales.

El uso de la bomba requiere una dedicación especial tanto en el cuidado y el manejo del instrumental, como en la atención a la propia enfermedad.

La implantación y la utilización de la bomba no conllevan dificultades técnicas importantes, pero es necesario un correcto entrenamiento en su manejo al inicio del tratamiento, así como un control más estrecho, mediante revisiones frecuentes en consulta, en los primeros meses para ajustar de forma correcta las dosis de insulina.

### **OBJETIVOS A ALCANZAR CON EL TRATAMIENTO:**

El tratamiento con “bomba” de insulina ha demostrado al menos igual eficacia que el tratamiento con múltiples dosis de insulina, en pacientes debidamente seleccionados, para alcanzar un buen control metabólico, con menor riesgo de hipoglucemias, menor variabilidad glucémica y mejorar la calidad de vida de las personas que la utilizan.

### **ALTERNATIVAS A DICHO TRATAMIENTO:**

La bomba de insulina se utiliza cuando fracasa el tratamiento con múltiples dosis de insulina. Una vez iniciada esta terapia, si el paciente no lograra el grado de control de su diabetes esperado o no se adaptara a su utilización, puede volver al tratamiento previo con múltiples inyecciones con plumas o viales de insulina.

### **CONSECUENCIAS PREVISIBLES DE SU USO:**

El uso de la bomba de insulina, a corto plazo, mejora el control de la glucemia a lo largo de todo el día, y disminuye la frecuencia de las hipoglucemias. A medio y largo plazo, esto se traduce en una reducción de los niveles de la hemoglobina glicosilada, y por tanto del riesgo de desarrollar las complicaciones crónicas de la diabetes.

#### CONSECUENCIAS PREVISIBLES DE SU NO USO:

Los candidatos a utilizar una bomba de insulina son personas con diabetes tipo 1 que mantienen un mal control pese a tratamiento con varias dosis diarias de insulina con plumas o viales, diabetes inestable, gran variabilidad glucémica antes de las comidas, desviaciones severas en sus cifras de glucosa, hipoglucemias frecuentes, o presentan circunstancias en las que se precisa un control excelente (preconcepción, embarazo). Por lo tanto, si estos pacientes no usan este dispositivo, es de esperar que no mejore su control, aumente el riesgo de complicaciones, y no se reduzca la frecuencia de hipoglucemias.

#### ADVERTENCIAS:

No todas las personas que tienen mal control de su enfermedad mejoran con una bomba de insulina. Una persona con mal control glucémico por negligencia en el autocuidado, o por desconocimiento en cualquier aspecto del mismo, no deberá usar una bomba de insulina. Tampoco aquellos pacientes cuya irregularidad en el control de la enfermedad se deba a problemas psicológicos o situaciones personales desfavorables.

Puede ocurrir incluso que, aun siendo una persona formada en diabetes, y responsable en su cuidado personal, la bomba de insulina no responda a las expectativas creadas de lograr el control metabólico. En este caso lo procedente será volver a una terapia de insulina con múltiples dosis diarias.

Una bomba de insulina no le hará “olvidarse” del cuidado de su diabetes, al contrario, exige una dedicación especial al mismo. En el doble aspecto: técnico (programar la bomba, identificar las alarmas, aprender el manejo del material fungible) y del autocuidado. Tendrá que hacer un mínimo de 4 autocontroles glucémicos al día (6 ó 7 si está embarazada), manejar los intercambios de hidratos de carbono para calcular la insulina, saber cómo actuar si hay cetona, o si la bomba da problemas... Los controles y estos conocimientos pueden ser verificados por su Endocrino en cualquier revisión,

incluso solicitándole su glucómetro. La mayoría de personas que utilizan una bomba reconocen esta exigencia, pero también reconocen que se ve compensada si se obtiene un buen control de su enfermedad, dado que el mal control que tenían previamente les limitaba física y psicológicamente.

#### RIESGOS DEL TRATAMIENTO:

Riesgos frecuentes:

- Hipoglucemias que pueden ocurrir como en cualquier otro tratamiento que administre insulina, aunque con el uso de bomba son menos frecuentes.
- Descompensaciones cetósicas leves que suelen estar en relación con interrupciones en la administración continua de la insulina (obstrucción del catéter, salida de la aguja del lugar de inyección, etc.). Esta complicación puede ocurrir al utilizar la “bomba”, ya que la insulina que se administra tiene una corta duración de acción (4 horas) y si se interrumpiese su infusión no quedarían reservas de insulina en el cuerpo más allá de este tiempo. Para evitar estas situaciones es fundamental el correcto control de los niveles de glucosa en sangre (mediante el glucómetro, especialmente a las 2 horas de un cambio de catéter), revisar el buen funcionamiento de la bomba y del sistema de inyección de insulina. El paciente correctamente instruido detecta estas situaciones fácilmente y con las medidas adecuadas puede evitar descompensaciones más graves.

Riesgos poco frecuentes:

- Infección cutánea en la zona de inserción del catéter que suele deberse a una manipulación inadecuada de la aguja y el catéter.
- Cetoacidosis diabética. Las personas en tratamiento con “bomba” de insulina tienen el mismo riesgo de desarrollar una cetoacidosis diabética que las personas en tratamiento con plumas o viales de insulina.

#### RIESGOS EN FUNCIÓN DE LA SITUACIÓN CLÍNICA PERSONAL:

La indicación de terapia con bomba de insulina ha de ser evaluada de forma individual en cada paciente. Su Endocrinólogo debe valorar con usted los posibles riesgos y beneficios. Siempre se ha de tener en cuenta que es imprescindible la estrecha

colaboración e implicación del paciente para que el tratamiento alcance los objetivos esperados.

**NOTA ADICIONAL:**

El Endocrinólogo que le atiende le permitirá realizar las observaciones y le aclarará todas las dudas que se le planteen informándole con un lenguaje claro y sencillo, sin perjuicio de lo cual, el paciente expresamente:

- Renuncia a dichas explicaciones, al considerar suficientes las que en el presente documento se expresan.
- Se acoge a su derecho a recibir dicha ampliación, las cuales le han sido facilitadas por su Endocrinólogo.

Asimismo, ha sido informado de que de conformidad con la Ley 41/2002 (14 Noviembre), reguladora de la Autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, el presente consentimiento, puede ser revocado en cualquier momento.

Y en prueba de conformidad, recibo el presente consentimiento en \_\_\_\_\_ a ..... de ..... de 20\_\_.

El paciente:      D/D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_

DNI \_\_\_\_\_

El Endocrinólogo informante      Dr. Jesús Moreno Fernández.

Nº Colegiado 7506.



## **12.6 Hoja de información y consentimiento informado para MCG-TR:**

Estimado paciente:

Lea atentamente este formulario de consentimiento del paciente, ya que se le pedirá que dé su conformidad y consentimiento a las condiciones e instrucciones que se indican a continuación con respecto a la realización de monitorización continua de glucosa mediante el dispositivo Minilink asociado a su microinfusora de insulina. Si no comprende o tiene dudas acerca de alguna parte de este formulario de consentimiento, póngase en contacto con el personal médico de la Consulta de Endocrinología. Tenga en cuenta que si no acepta las condiciones de este formulario de consentimiento, nuestra consulta no le realizará la Monitorización Continua de Glucosa para el tratamiento de su diabetes.

### Procedimiento:

La monitorización continua de glucosa es una prueba diagnóstica consistente en la medición de los niveles de glucosa (“azúcar”) durante las 24 horas del día durante un periodo indefinido de tiempo. Esta determinación se llevará a cabo en líquido intersticial del tejido celular subcutáneo (“debajo de la piel”) del lugar, habitualmente el abdomen, donde se le coloque el sensor subcutáneo, que posteriormente conectaremos al transmisor Minilink que enviará los datos a su bomba de insulina. Para ello, recibirá un programa educativo y entrenamiento adecuado para su correcto cuidado, que constará de los conocimientos teóricos y prácticos para su manejo, y así poder proceder a una adecuada monitorización continua de glucosa.

### Riesgos:

Al tratarse solo de la colocación de un sensor subcutáneo conectado a una bomba no se han descrito complicaciones graves ni muertes asociadas a su uso. Tan solo se han observado casos poco frecuentes de infecciones, hematomas y sangrados locales en relación a su utilización, en la mayoría de los casos debido a mala higiene por parte de los pacientes que se resolvieron con curas y tratamientos locales. Desde el año 2006 se

realizan monitorizaciones continuas de glucosa en nuestra consulta hospitalaria, no habiendo tenido ninguna complicación grave, ingreso ni muerte asociado a su uso.

#### Beneficios:

El control de su diabetes podría mejorar como resultado de los datos obtenidos durante la monitorización continua de glucosa. Esta información puede ser necesaria para futuros cambios en el tratamiento de su diabetes.

#### Coste:

No hay ningún costo por la realización de la Monitorización continua de glucosa, al ser una prueba diagnóstica rutinaria en pacientes con diabetes, y estar financiada en su totalidad por parte de este centro hospitalario dependiente del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM).

#### Alternativas:

Si usted decide o no desea que se le realice una Monitorización continua de glucosa, no podremos conocer la información de su glucemia durante las 24 horas del día, no existiendo otras alternativas metodológicas a la que le planteamos.

#### Minilink

El Minilink es el transmisor conectado a los glucosensores se colocan en su cuerpo cada 3-6 días para registrar de forma continua sus niveles de glucosa. Este transmisor queda colocado externamente a su cuerpo y va conectado a un sensor de glucosa subcutáneo. Los resultados de las lecturas se pueden registrar, incluir en un informe, analizar, etc. y ayudarán a nuestra consulta y a usted en el día a día a tratar su diabetes con más eficacia. La monitorización continua de glucosa se debe utilizar únicamente según nuestras instrucciones. Al llevar colocado un sistema de monitorización continua de glucosa, acepta y se compromete a lo siguiente:

Acepta recopilar al menos 4 pruebas diarias de glucosa capilar.

Acepta examinar a diario la zona de inserción, a fin de comprobar que el sensor esté totalmente insertado y que la zona no esté irritada, excesivamente enrojecida o dolorida. (Comprende que entre los riesgos posibles se incluyen inflamación, infección o sangrado en la zona de inserción del sensor.)

Acepta tomar todas las medidas preventivas necesarias cuando maneje la monitorización continua de glucosa y comprende que se trata de un dispositivo médico delicado. Usted puede ser responsable de la pérdida o robo del dispositivo, así como de los daños o funcionamiento defectuoso causados por una actividad no razonable o inusual.

Asimismo, acepta seguir cualquier otra instrucción específica que proporcionemos con respecto al dispositivo y llamar a nuestra consulta de inmediato si experimenta algún problema o tiene alguna pregunta.

Si tiene alguna pregunta acerca de la monitorización continua de glucosa, póngase en contacto con nuestra Consulta de Nuevas Tecnologías de este centro sanitario.

Al firmar a continuación, reconozco que he leído, he comprendido totalmente y acepto las condiciones anteriormente citadas de este formulario de consentimiento, incluidas aquellas condiciones relativas a la realización de la Monitorización Continua de Glucosa, y uso de mi información protegida sobre monitorización continua de glucosa. He tenido la oportunidad de formular preguntas y recibir respuestas. Reconozco que mi consentimiento es voluntario y que puedo rehusar a participar o utilizar la monitorización continua de glucosa.

---

Firma del paciente (o representante legal)

---

Fecha (día/mes/año)

---

Nombre del paciente

Firma del Endocrinólogo que solicita la prueba

Dr. Jesús Moreno Fernández

## 12.7 Contrato de uso de sistema integrado (ISCI+MCG-TR):

D/D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_, con DNI \_\_\_\_\_NSS \_\_\_\_\_ ha recibido para su tratamiento un sistema integrado para infusión subcutánea continua de insulina y monitorización continua de glucosa en tiempo real, de la marca MEDTRONIC, modelo VEO, número de serie \_\_\_\_\_.

Dicho dispositivo es cedido por este Centro Hospitalario perteneciente al Servicio de Salud de Castilla la Mancha (SESCAM), para su uso a la persona anteriormente citada, para el tratamiento de su enfermedad.

La bomba de insulina es un material tecnológicamente complejo y costoso, que se cede para uso individual de la persona antes citada; esta persona se compromete a mantenerla apropiadamente en cuanto a limpieza, protección de golpes, etc. No podrá ceder la bomba o el dispositivo para monitorización continua de glucosa, ni tampoco el material fungible que la acompaña (catéteres, jeringas, glucosensores, etc.) para su uso por terceras personas.

El material fungible le será entregado anualmente en la Consulta Externa de Endocrinología y Nutrición responsable del seguimiento de este tipo de tratamiento.

El paciente se compromete a mantener un seguimiento médico regular y seguir las recomendaciones médicas (especialmente a la realización de un mínimo de 4 autocontroles y las relacionadas con un estilo de vida saludable) ofrecidas en dicha Consulta según lo establezca su Endocrinólogo.

La continuidad del tratamiento depende de que se logre la mejoría pretendida en el control de la enfermedad, y se mantengan las condiciones médicas que hayan justificado la instauración de este tratamiento; por tanto su Endocrinólogo puede decidir la retirada de dicha bomba si no se cumple alguna de las condiciones anteriores.

De esta manera, con libertad en mi decisión, en mis plenas condiciones mentales y correctamente informado por el Dr. Jesús Moreno Fernández, médico Endocrinólogo de

este centro, comprendo y acepto las condiciones de uso de este dispositivo integrado del que le se hace entrega.

Firmado:

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.





