

MESA 2: INNOVACIONES TECNOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

Expertos invitados: Dra. María Lidia Ruiz Morosini, Dr. Adrián Proietti

Coordinador: Matías Re

Secretaria: Ana Schindler

Integrantes: Matías Re, Ana Schindler, Gabriela Medek, Alejandro De Dios, Soraya Valeria Larreburo, Karina Elisabet Mengoni, Lázaro González, Julieta Méndez, Verónica Ojeda, Gabriela Rosende, Abel Weinmeister

Conflictos de intereses

Dra. María Lidia Ruiz Morosini: Disertante de los laboratorios Eli Lilly, Novartis, NovoNordisk y Sanofi; Consultora y *Speaker* de Roche Diabetes Care Argentina.

Dr. Adrián Proietti: Consultor y disertante de Medtronic Company; *Speaker* del laboratorio Eli Lilly.

Dra. Verónica Ojeda: Disertante de los laboratorios NovoNordisk, AstraZeneca y Craveri.

El resto de los autores no declara conflictos de intereses.

TEMARIO

1. MICROINFUSORES DE INSULINA

- Indicaciones para su uso. Ventajas y desventajas. Efectos adversos y contraindicaciones. Accesibilidad en nuestro país y aceptabilidad por parte de los usuarios. Utilización en poblaciones especiales: embarazadas, niños, adolescentes, pacientes con complicaciones crónicas, otras situaciones particulares.

2. SISTEMAS DE MONITOREO CONTINUO DE GLUCOSA (SMCG)

- Generalidades. Efectividad, relevancia en la prevención de hipoglucemias y episodios de cetoacidosis diabética. Adherencia a los SMCG. Calidad de vida y acceso. Indicaciones de los SMCG: pacientes pediátricos, embarazadas, pacientes internados. Nuevas tecnologías asociadas a los SMCG.

3. OTROS ADELANTOS TECNOLÓGICOS

- Monitoreo de glucosa no invasivo (MGNI)

1. MICROINFUSORES DE INSULINA

INTRODUCCIÓN

El objetivo del tratamiento intensificado de la diabetes es conseguir y mantener un adecuado control metabólico sin incrementar el riesgo de hipoglucemias para evitar o demorar la aparición de las complicaciones crónicas. Mediante la insulino-terapia se pretende imitar, con la mayor precisión posible, la secreción normal de esta hormona,

contando con dos estrategias cuya factibilidad ha sido largamente ensayada: el tratamiento basal-bolo con dosis múltiples de insulina (MDI) y la infusión continua de insulina subcutánea (ICIS) mediante el uso de microinfusores¹. Con este último método los niveles de insulina obtenidos se aproximarían más al perfil fisiológico².

Sistemas subcutáneos

Los sistemas de infusión continua de insulina subcutánea (ICIS) son dispositivos de pequeño tamaño que permiten infundir insulina de forma continua por vía subcutánea a través de un catéter y una cánula (denominados equipo de infusión), el cual se tendrá que cambiar cada dos o tres días³.

Las insulinas utilizadas habitualmente son análogos de insulina rápida (aspártica, lispro o glulisina). El uso de insulina corriente es menos frecuente debido a que puede cristalizar con más facilidad, provocando obstrucciones en el catéter. El suministro de insulina se realiza de dos maneras claramente diferenciadas:

- Basal: insulina que el infusor administra de forma continua y programada a lo largo de las 24 hs del día.

- Bolo: insulina que se administra en cada comida, o bien la que se administra para corregir una hiperglucemia.

Además existen otras prestaciones complementarias: basal temporal, posibilidad de programar diferentes dosis basales, distintas formas de administrar los bolos "asesor de cálculo de bolo" (sugiere la

dosis de insulina que conviene administrar en cada comida, de acuerdo a la cantidad de carbohidratos que se ingerirán, la insulina remanente en el paciente y a la glucemia previa a la ingesta)⁴ y diferentes modelos de set de infusión, catéteres y agujas.

A pesar de estos avances tecnológicos, es el paciente quien debe tomar decisiones en tiempo real y planificar los cambios adecuados en función de la información de la glucemia y sus conocimientos relacionados con el autocontrol. Por lo tanto, es necesario implementar programas es-

tructurados de educación terapéutica dirigidos a personas con diabetes y sus familiares que inicien esta terapia, reforzando los conocimientos básicos e introduciendo los nuevos conceptos que deberán dominar⁵.

En la actualidad existen en Argentina dos empresas que comercializan sistemas de ICIS. Nos referiremos a los sistemas de nueva generación Spirit (Roche) y Paradigm (Medtronic). En la Tabla 1 se describen las diferencias más importantes entre ambos equipos.



	Accu Chek Spirit Combo 	Paradigm MMT 554/754 
Catéter-agujas Tipo de cánula: ■ Teflón ▲ Metálica ◇ Inserción en ángulo ● Insertador	Tenderlink 13 mm, 17 mm ■◇ Flexlink 8 mm, 10 mm ■● Rapid-D-Link 6 mm, 8 mm ▲ Link Assist para Flexlink●	Silhouette 13 mm, 17 mm ■●◇ Quick-set 6 mm, 9 mm ■● Soft-set 6 mm, 9 mm ■●
Bolos (UI) Mini-maxi Incrementos <ul style="list-style-type: none"> • Normal • Expandido • Dual • Audible • Ayuda 	0,1-25 0,1 Sí Sí Sí Sí Externo	0,05-25 0,05 Sí Sí Sí Sí Sí
Basal <ul style="list-style-type: none"> • Programas (n) • Mínimo (UI/h) • Máximo (UI/h) • Incrementos (UI) • Intervalos • Basal temporal 	5 0,05 25 0,01 24 Sí (%)	3 0,05 35 0.01 48 Sí (% y UI)
Alarmas <ul style="list-style-type: none"> • Sonido/vibración • Oclusión • Batería baja • Poca insulina • Tiempo sin perfusión • Cebado 	Sí Sí Sí Sí Sí Sí	Sí Sí Sí Sí Sí Sí
Insulina Tipo-capacidad (UI) <ul style="list-style-type: none"> • Aviso para c. glucemia • Control remoto • Bloqueo niños • Descarga datos infusor • Comunicación con sensor de lectura continua de glucemia • Base de datos de alimentos incorporada • Pantalla en color 	U100-315 – Sí Sí Sí – – En el medidor combo	U100-176/300 Sí Sí Sí Sí Sí – –

Tabla 1: Características diferenciales de los microinfusores disponibles en Argentina.

Indicaciones

Las distintas guías indican su uso en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) cuando no se logra el control metabólico adecuado a pesar de la realización apropiada de un tratamiento intensificado con MDI o cuando la meta de HbA1c se obtiene a costa de hipoglucemias reiteradas que ponen en riesgo y/o atentan contra la calidad de vida de los pacientes. También se puede considerar el uso de la ICIS en aquellos pacientes que, por distintas razones (laborales, por ejemplo), necesitan mayor flexibilidad en su tratamiento insulínico. Las guías enfatizan la necesidad de que los usuarios puedan asumir la responsabilidad de un programa integral de tratamiento con ICIS.

La Sociedad Argentina de Diabetes realiza las siguientes indicaciones⁴:

- Mal control metabólico a pesar del uso de MDI:
 - Complicaciones incipientes de la diabetes.
 - Hipoglucemias intensas, frecuentes o sin síntomas prodrómicos.
 - Hiperglucemias por la madrugada y/o al final del día (fenómeno del alba y del atardecer).
 - Bajo requerimiento de insulina.
 - Alta variabilidad glucémica.
- Embarazo o plan de embarazo (preconcepción en diabetes pregestacional).
- Otras situaciones:
 - Diabetes pancreatopriva, trasplante renal.
 - Personas con trastornos digestivos que modifican la absorción de nutrientes (gastroparesia, enfermedad celíaca, etc.).
 - Deportistas con actividad de competición.
 - Pacientes con alto requerimiento con insulina.
 - Uso en pacientes pediátricos.

Ventajas

Si deseamos evaluar las ventajas de la terapia con ICIS frente a aquella realizada con MDI no sólo debemos concentrarnos en el mejor control metabólico (evaluado a través del descenso de la HbA1c), sino también en la frecuencia de las hipoglucemias, los requerimientos de insulina y la calidad de vida, entre otros factores.

Un metaanálisis realizado por Misso et al.⁶ demostró una disminución significativa (0,25%) de la HbA1c a favor de la ICIS. Dicho estudio fue criticado por haber incluido estudios antiguos (presentando tecnologías obsoletas) además de incorporar estudios randomizados en los cuales muchos pacientes no tenían indicación específica de ICIS

ya que venían con buen control metabólico bajo MDI. Los pacientes que más se beneficiaron con ICIS fueron los que presentaban mayor variabilidad glucémica y los que tenían altos valores de HbA1c con MDI⁷.

Distintos estudios confirman que la ICIS logra un buen control glucémico a largo plazo^{8,9,10}. Tanto en pacientes adultos como en pediátricos y adolescentes, el efecto más pronunciado sobre el nivel promedio de HbA1c se ve después de los 6 meses a un año de iniciada la ICIS y luego disminuye gradualmente. También se demostró que los pacientes que empleaban funciones avanzadas de ICIS con equipos modernos (por ejemplo, diferentes perfiles de bolos para los distintos tipos de comida, la calculadora de bolo y las tasas basales temporales) lograron un mejor control metabólico¹⁰. Las razones por las que el control se deteriora en algunos pacientes con ICIS en el largo plazo no se conocen (podría deberse a una pérdida de motivación, a problemas psicológicos, a características de la enfermedad, al aumento de la resistencia a la insulina y a factores alimentarios). La reeducación en los procedimientos de la ICIS, junto con la remotivación, es de gran ayuda en la restauración del buen control metabólico en muchos pacientes¹¹.

Con respecto a las hipoglucemias, los estudios muestran resultados dispares. Para algunos autores, no habría diferencias entre ICIS e MDI con respecto a hipoglucemias nocturnas o severas, y sí habría un aumento de las hipoglucemias leves con ICIS¹². Otro estudio demostró una disminución del número de episodios de hipoglucemias severas (durante cinco años) en los pacientes tratados con ICIS¹². El uso de ICIS¹³ disminuiría la frecuencia y/o intensidad de las hipoglucemias ya que otorga la posibilidad de reducir y/o suspender la administración de insulina en los momentos de mayor riesgo de hipoglucemias. Asimismo es de destacar que en la mayoría de las guías las hipoglucemias severas, inadvertidas y nocturnas son indicación de ICIS⁷.

La variabilidad glucémica es menor en los pacientes tratados con ICIS que en aquellos tratados con MDI^{8,14,15}. Otros parámetros que han sido comparados son el cambio de peso, no encontrándose diferencias significativas y los requerimientos de insulina, que fueron menores en los pacientes tratados con ICIS⁹.

Varios estudios demostraron que con ICIS

se mantiene o incluso mejora la calidad de vida, en comparación a los resultados obtenidos con MDI^{16,17,18,19}.

Recientemente un estudio observacional sueco comparó estos tratamientos con respecto a la mortalidad por causa cardiovascular en 18.168 pacientes con DM1. En este estudio, ICIS se asoció con menor mortalidad cardiovascular vs el tratamiento con MDI²⁰.

Si bien los metaanálisis son una herramienta importante para evaluar los beneficios y riesgos de estas terapéuticas, hay que seleccionar aquellos que estén bien diseñados y excluir los que incorporen estudios con tecnologías obsoletas²¹.

Efectos adversos

Los efectos adversos observados bajo tratamiento con ICIS²² pueden estar relacionados a:

a. Insuficiente frecuencia de recambio del set de infusión: lo que conduce a un pobre control glucémico, un aumento de la variabilidad día a día, un incremento en el riesgo de problemas en el sitio de infusión.

b. Fallas en la liberación de insulina: si se interrumpe la liberación de insulina se produce hiperglucemia pudiendo desarrollar una cetoacidosis a corto plazo, debido a que existe un escaso depósito subcutáneo de insulina. En la actualidad, los sistemas más modernos y la mayor experiencia de los equipos de trabajo han disminuido este riesgo²³. Las causas del fallo en la liberación de insulina son:

- Oclusión dentro del set de infusión: su incidencia se ve afectada por el tiempo de uso del set de infusión²⁴ y por el análogo de insulina de acción ultra rápida utilizado, siendo el primero el más importante, ya que se demostró que las oclusiones durante las primeras 72 hs de infusión son raras, independientemente del análogo usado, pero la incidencia de oclusión aumenta considerablemente luego de ese lapso, en particular con la insulina glulisina²⁵. Por lo tanto, hay que recomendar a los pacientes que cambien el equipo de infusión cada 48 a 72 hs y roten el sitio de la inyección, lo cual es lo más importante para conseguir un control glucémico estable y óptimo, reduciendo al mínimo el riesgo de eventos adversos²³.

- Cristalización de la insulina (fibrinas/precipitación isoeléctrica de insulina).

- Falla del microinfusor.

- Desconexión programada del microinfusor.

- Desconexión no programada del microinfusor.
- Efectos hidrostáticos: disminución del 25% en la administración de insulina cuando el catéter presenta un marcado trayecto ascendente²⁶, por lo que se aconseja usar la bomba lo más cercana a la horizontal determinada por el sitio de infusión y emplear catéteres cortos.

c. Liberación exagerada de insulina

- La reducción de la presión atmosférica (como sucede durante los viajes en avión) conduce a la formación de burbujas o expansión de las burbujas ya existentes y desplazamiento de la insulina del cartucho (efecto demostrado usando insulina aspártica)²⁷ lo cual puede generar una hipoglucemia.

- Efectos hidrostáticos: aumento del 23% en la administración de insulina cuando el catéter presenta trayectos descendentes marcados²⁵, por lo que se aconseja usar la bomba horizontal y catéteres cortos.

d. Complicaciones dermatológicas

- Alergia a la cinta adhesiva: conduce a disconfort del paciente; se debe rotar el adhesivo.

- Irritación, inflamación, infección en el sitio de infusión: se puede observar en un 0,06 a 12 pacientes/año²⁸. Para evitarlo hay que cambiar el equipo de infusión al menos cada 48 a 72 hs y considerar el cambio de tipo de catéter (la tasa de eventos adversos se ve influenciada por el modelo de catéter)²⁹.

- Lipodistrofia (lipoatrofia y lipohipertrofia): conduce a una absorción poco predecible de insulina y mal control metabólico. Se evita rotando el sitio de inyección.

Contraindicaciones

La Sociedad Argentina de Diabetes no recomienda⁴ la utilización de ICIS en caso de:

• Poca comprensión y habilidad para operar el sistema.

• Discapacidad física que dificulte el manejo del aparato.

• Incumplimiento reiterado en la realización del monitoreo glucémico.

• Dificultad para decidir las dosis, evaluar los carbohidratos alimentarios y los ajustes del plan de insulina.

• Trastornos psicológicos que puedan:

- Interferir en la colocación de la bomba.

- Agravarse por el uso de la bomba.

- Limitado apoyo del entorno familiar y/o social.

- Impedimentos para obtener los insumos.

- Comunicación inadecuada con el profesional o el equipo de salud.

Accesibilidad en Argentina

No se disponen de datos estadísticos sobre la accesibilidad a esta terapéutica en nuestro país. Según la Resolución Ministerial N° 1156/2014 la prescripción de bombas de infusión continua de insulina y sus insumos descartables deben ser de prescripción médica especializada (Médicos especialistas en Endocrinología y/o Nutrición, y aquellos en Clínica Médica, Medicina General y Pediatría, que acrediten capacitación en Diabetes -Especialización Universitaria a través de carreras de especialización y/o maestrías, capacitación en sociedades científicas afines- y un mínimo de cinco años de trabajo en un servicio acreditado donde se traten pacientes con esta patología). Ante indicación expresa y fundamentada por profesional especializado, su otorgamiento deberá ser evaluado y aprobado por la auditoría de la institución que corresponda, utilizando como referencia las normas que al respecto ha establecido la Sociedad Argentina de Diabetes y que formará parte del Programa Nacional de Garantía de Calidad de Atención Médica.

MICROINFUSORES DE INSULINA Y GRUPOS ESPECIALES

1. Pediatría

Los episodios recurrentes de hipoglucemia, especialmente en edades tempranas, pueden provocar efectos adversos a corto y largo plazo en la función cognitiva y dar lugar a hipoglucemias asintomáticas. El miedo a la hipoglucemia, especialmente durante la noche, puede comprometer la calidad de vida para la familia y poner en peligro los esfuerzos para lograr un control metabólico óptimo.

La ICIS es el método más fisiológico de administración de insulina disponible actualmente. Además ofrece la posibilidad de una mayor flexibilidad y una administración de insulina más precisa que la MDI. Sin embargo, todavía hay debate entre los profesionales de atención de la diabetes en todo el mundo en cuanto a si la ICIS tiene ventajas sobre MDI en términos de reducción de los niveles de HbA1C, ocurrencia de eventos hipoglucémicos graves, episodios de cetoacidosis diabética (CAD) y frecuencia de hospitalización en pacientes jóvenes³⁰.

Los objetivos del tratamiento para los niveles de glucosa en sangre para los niños y los adolescen-

tes son para lograr una HbA1C casi normal (ISPAD 2000), que sirve como un marcador sustituto para un bajo riesgo de complicaciones tardías. Numerosos estudios observacionales, con la participación de más de 760 pacientes pediátricos con diabetes tipo 1, han reportado disminuciones en la HbA1C con la ICIS. El logro de un control óptimo de glucosa en sangre es especialmente difícil en los pacientes más jóvenes con diabetes tipo 1. El control inadecuado de la glucosa puede llevar a excursiones glucémicas amplias o hipoglucemia frecuente.

La amenaza de un mal funcionamiento del sistema, lo que resulta en la administración excesiva o escasa de insulina, era la preocupación inicial después de la introducción de ICIS. Esto no es un problema en la actualidad ya que los microinfusores están equipados con numerosas prestaciones de seguridad.

Aunque se fomenta la actividad física regular a los niños y adolescentes con diabetes tipo 1, las glucemias son a menudo difíciles de controlar durante períodos prolongados de actividad física. Estudios recientes han demostrado que el riesgo de hipoglucemia con el ejercicio puede ser notablemente reducido con ICIS mediante la suspensión de la infusión de insulina basal durante el ejercicio. Después de la inyección subcutánea, la acción de análogos de insulina de acción prolongada no puede ser interrumpida, mientras que con ICIS, la administración de insulina puede ser suspendida temporalmente durante la actividad física prolongada. Esta característica debería disminuir el riesgo de hipoglucemia relacionada con el ejercicio en pacientes que utilizan ICIS.

Los pacientes adolescentes que usan ICIS reportan altos niveles de satisfacción debido a una mayor sensación de control, independencia, menos quejas físicas y una mayor flexibilidad en la dieta y la rutina diaria. A pesar de la naturaleza intensiva de ICIS, la calidad de vida con la terapia ICIS es similar o superior a la reportada en los jóvenes tratados con MDI. La experiencia clínica ha demostrado que los casos de elección del paciente/familia de discontinuar la ICIS y volver a MDI no son comunes en ninguno de los grupos de edad pediátricos.

Indicaciones

- Hipoglucemia grave recurrente.
- Amplias fluctuaciones en los niveles de glucosa en sangre, independientemente de HbA1C.

- Control de la diabetes subóptima (HbA1C que excede el rango objetivo para la edad).
- Complicaciones microvasculares y/o factores de riesgo de complicaciones macrovasculares.
- Un buen control metabólico, pero un régimen de insulina que comprometa el estilo de vida.
- Otras circunstancias en las que la ICIS puede ser beneficiosa incluyen:
 - Los niños pequeños y especialmente los lactantes y neonatos.
 - Los adolescentes con trastornos de la alimentación.
 - Los niños y adolescentes con un fenómeno del alba pronunciado.
 - Los niños con fobia a las agujas.
 - Las adolescentes embarazadas, idealmente antes de la concepción.
 - Individuos propensos a la cetosis.
 - Deportistas de alto rendimiento.

Ventajas

- Sin limitaciones por edad.
- Fácil administración.
- Menos aplicaciones diarias de insulina.
- Inserción no dolorosa.
- Disminución de la dosis de insulina.
- Mejoría del control metabólico.
- Disminución de la variabilidad glucémica.
- Reducción de la frecuencia de hipoglucemias.
- Mayor facilidad para ajustar la insulina según ingesta de carbohidratos.
 - Mayor flexibilidad.
 - Permite fraccionamiento de dosis y ajustes para el ejercicio.

Desventajas

- Incidencia controvertida de complicaciones agudas.
 - Olvido de bolos.
 - Fallo en la liberación de insulina.
 - Salida de la aguja.
 - Alteraciones de la imagen corporal.
 - Dificultades tecnológicas y falta de capacitación.
 - Elevado costo.
 - Pocos estudios a largo plazo.
 - Equipo multidisciplinario no disponible³¹.

Un estudio multicéntrico, randomizado durante un año de seguimiento, comparó la eficacia según HbA1c de ICIS con monitoreo continuo de glucosa MCG (cinco semanas) vs MDI (glargina + aspártica) sobre 485 pacientes con mal control (329 adultos y

156 pediátricos). Los resultados evidenciaron menor HbA1c para el grupo ICIS sobre el grupo MDI ($p < 0,001$), mayor cantidad de pacientes en el grupo ICIS logró HbA1c $< 7\%$. No hubo diferencias en peso ni en las tasas de hipoglucemia³².

El uso de la ICIS en niños y adolescentes puede asociarse con un mejor control glucémico y una mejor calidad de vida, y plantea posiblemente una disminución en el riesgo de hipoglucemias severas y CAD cuando se lo compara con MDI³³.

2. Microinfusores en internados

Muchos pacientes admitidos en el hospital son diabéticos tipo 1 con ICIS, a veces incapacitados para su manejo. El tratamiento debería realizarlo un médico especializado en diabetes capacitado en el uso de ICIS, sin embargo no todos los hospitales cuentan con uno para llamar en caso de necesidad³⁴.

Los pacientes generalmente están más capacitados para manejar el dispositivo que los médicos generalistas. La situación ideal sería que el mismo paciente lo controle excepto en: cetoacidosis diabética, trastornos de conciencia, incapacidad o en caso de cirugía mayor. En caso de existir alguna contraindicación, se utilizará el tratamiento convencional en el paciente internado con insulino terapia subcutánea (SC) o endovenosa (EV)³⁴.

• Situaciones especiales en el paciente internado con ICIS:

a. Hipoglucemia

La hipoglucemia no sería impedimento para seguir usando la ICIS a menos que sea prolongada, severa o con patología concomitante. En este caso se debería tratar con dextrosa endovenosa o glucagón y desconectar el microinfusor³⁴.

b. Cetoacidosis diabética

Al no haber absorción subcutánea de insulina por la perfusión tisular alterada, es necesario desconectar la ICIS y comenzar el protocolo de CAD convencional³⁴.

c. Periparto

La hiperglucemia materna durante el parto y la duración del parto aumentan el riesgo de hipoglucemia neonatal. En la mayoría de casos, incluso en cesárea electiva, se logra mejor el objetivo con la bomba. En otros casos, si la madre no es capaz de manejar el dispositivo o la glucemia es inmanejable, hay que comenzar con terapia EV³⁴.

d. Cirugía

Sólo existen recomendaciones en el caso del período perioperatorio. El ayuno no debería ser

motivo de remover la ICIS, sobre todo si es breve. La mayoría de los pacientes es capaz de manejar el dispositivo como cualquier paciente con inyecciones subcutáneas de insulina.

Para procedimientos menores a 2 hs, la ICIS puede permanecer in situ, asegurando que el sitio de inserción esté alejado del sitio quirúrgico, que cuente con batería y reservorio de insulina lleno pero, por sobre todo, que la glucemia esté dentro del rango seguro. Para procedimientos de mayor duración y ayuno debería removerse el microinfusor³⁴.

e. Perioperatorio

Se han confeccionado protocolos para la utilización de ICIS en el período perioperatorio de cirugías programadas en muchas instituciones debido a que hay falta de información en la literatura médica^{35,36}.

Un grupo de trabajo multidisciplinario de la Clínica Mayo subdividió al perioperatorio en cuatro fases: preadmisión, preoperatorio, intraoperatorio y postanestesia, y desarrolló protocolos de actuación para los diferentes segmentos³⁵.

• Preadmisión

El equipo tratante del paciente con diabetes 1 debe ser informado acerca de la cirugía programada para que se contacte con el paciente y brinde sugerencias. Una enfermera de preadmisión debe informar al equipo tratante (diabetólogo, proveedor de ICIS) por lo menos 24 hs antes del procedimiento³⁵.

• Preoperatorio

A cargo de una enfermera que controla la glucemia e informa al equipo quirúrgico o al anestesista si está en valores críticos, documenta la localización del sitio de infusión, confirma su funcionamiento y documenta la historia diabetológica del paciente.

• Intraoperatorio

A cargo del anestesista que controla el sitio de infusión de la ICIS y confirma con la enfermera su funcionamiento. La glucemia se controla de forma horaria y las correcciones de insulina son dadas por el especialista en anestesia.

• Postanestesia

A cargo de la enfermera que confirma el funcionamiento de la bomba, el sitio de infusión y controla la glucemia informando al equipo quirúrgico o al anestesista para recibir instrucciones³⁵.

La implementación de estos protocolos impone distintos desafíos como la identificación de los pacientes y la educación continua del staff hospitalario. Implica limitaciones como las diferentes

poblaciones de diabéticos, diversos procedimientos quirúrgicos y que no todos los hospitales poseen las capacidades e infraestructura necesarias. Se necesita más discusión sobre este tema ya que aún no hay consenso en la literatura³⁵.

3. Microinfusores con enfermedad renal crónica en hemodiálisis

Pacientes con DM1 y hemodiálisis

Los pacientes con DM1 que requieren terapia de reemplazo renal experimentan con frecuencia muchos problemas en el control de la glucemia, en especial un riesgo incrementado de hipoglucemia por el efecto de la hemodiálisis. Se utiliza líquido de diálisis con agua pretratada y concentrado ácido y bicarbonato; el concentrado ácido puede contener o no dextrosa. La hipoglucemia severa es un evento frecuente que afecta hasta el 25% de los pacientes y puede ser causa de muerte en hasta el 4%. La ICIS puede ayudar a prevenir los episodios de hipoglucemia severa^{37,38}.

Para este tipo de pacientes se recomienda usar líquido de diálisis con dextrosa, pudiendo en algunos casos suspender la infusión de insulina una hora antes y recomenzarla luego de la sesión de diálisis para evitar hipoglucemias³⁸. En otros casos se planifica un basal diferente para el día de diálisis con menos dosis durante la diálisis.

Pacientes con DM2 insulinoquirientes y hemodiálisis

Sobngwi et al. realizaron un estudio para evaluar variaciones del requerimiento insulínico en pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica estadio 5 en hemodiálisis³⁹. Desarrollaron un *clamp* euglicémico de 24 hs en 10 pacientes con DM2 en hemodiálisis que recibieron un promedio de 2.200 calorías en una dieta diaria estandarizada. La infusión endovenosa de insulina fue ajustada para lograr una glucemia de 80-120 mg/dL durante las 24 hs prediálisis, la sesión de hemodiálisis y las 24 hs postdiálisis. La edad media fue de 55,7 (+/- 8,7) años con 11,9 (+/- 4,5) años de duración de diabetes y 2,3 (+/- 2,3) años de tratamiento en hemodiálisis³⁹. Se demostró una reducción del 25% en el requerimiento basal de insulina en el día posterior a la hemodiálisis con respecto al previo. No hubo cambios en los bolos preprandiales. La reducción total fue del 15%. Esto aún no se ha demostrado en pacientes con DM1³⁹.

CONCLUSIONES

Los grupos más beneficiados con la terapia de infusión continua de insulina subcutánea serían niños y adolescentes, embarazadas y programación de embarazo y deportistas con alto grado competitivo.

Los efectos adversos de la terapia con ICIS están directamente relacionados principalmente con la falla del microinfusor, oclusión del set de infusión y problemas dermatológicos en el sitio de inyección que pueden llevar en un pequeño porcentaje a situaciones de descompensación metabólica (hipoglucemia/CAD).

En relación a las contraindicaciones, la principal sería la persona no entrenada previamente bajo un programa educativo continuo, sumado a la falta de comprensión y habilidad para el manejo del dispositivo.

La accesibilidad en nuestro país por prescripción médica especializada será evaluada y aprobada por auditoría de la institución, utilizando como referencia las normas de la Sociedad Argentina de Diabetes y que formará parte del Programa Nacional de Garantía de Calidad de Atención Médica.

REFERENCIAS

1. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329:977-986.
2. Weisserg-Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy. A meta-analysis. *Diabetes Care* 26:1079-1087, 2003.
3. Vidal M, Colungo C, Jansà M. Actualización sobre técnicas y sistemas de administración de la insulina (I). *Av. Diabetol.* 2008; 24(3): 255-269.
4. Costa Gil JE, Ferraro M, Ruiz ML, Litwak LE. Guía para el uso de bombas de insulina en Argentina. Septiembre 2011. Sociedad Argentina de Diabetes.
5. Jansà M, Vidal M, Conget I, Giménez M, Esmatjes E, Yoldi C, et al. Educación terapéutica ante la diabetes tipo 1 (DM1). Iniciación con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI). *Rev. Rol. Enf.* 2007; 30:663-72.
6. 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 (Review). 2010 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
7. Pickup J, Kidd J, Burmiston S, Yemane N. Determinants of glycaemic control in type 1 diabetes during intensified therapy with multiple daily insulin injections or continuous subcutaneous insulin infusion: importance of blood glucose variability. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2006; 22 (3): 232-7.
8. Carlsson BM, Attvall S, Clements M, Gumpney SR, Pividic A, Sternemalm L, Lind M. Insulin pump-long-term effects of glycaemic control: an observational study at 10 diabetes clinics in Sweden. *Diabetes Technol. Ther.* 2013; 15: 302-7.
9. Mameli C, Scaramuzza AE, Ho J, Cardona-Hernandez R, Suarez-Ortega L, Zucotti GV. A 7-year follow-up, retrospective, international, multicenter study of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* 17 May 2013; [Epub ahead of print]; DOI: 10.1007/s00592-013-0481-y.
10. Cohen ND, Hong ES, Van Drie C, Balkau B, Shaw J. Long-term metabolic effects of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2013; 15: 544-49.
11. Pickup J. Insulin pumps. *Diabetes Technol. Ther.* 2014; 16:S17-S22.
12. Fatourehchi MM, Kudva YC, Hassan Murad M, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM. Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple daily injections. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94: 729-740, 2009.
13. Bode BW, Dennis Steed R, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type I diabetes. *Diabetes Care.* 1996; 19:324-327.
14. Crenier L, Abou-Elias C, Corvilain B. Reduction in blood glucose variability and hypoglycemia with insulin pump therapy. *Diabetes Care* 2013; 36: 2148-53.
15. Schreiber C, Jacoby U, Watzler B, Thomas A, Haffner D, Fischer D-C. Glycaemic variability in paediatric patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or multiple daily injections (MDI): a cross-sectional cohort study. *Clin. Endocrinol.* 2013;79:641-7.
16. McMahon SK, Airey FL, Marangou DA, McElwee KJ, Carne CL, Clarey AJ, Davis EA, Jones TW. Insulin pump therapy in children and adolescents: improvements in key parameters of diabetes management including quality of life. *Diabet. Med.* 2005;22:92-96.
17. 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, 28:53-58.
18. Scheidegger U, Allemann S, Scheidegger K, Diem P. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy: effects on quality of life. *SWISS MED WKLY* 2007;137:476-482.
19. Nicolucci A, Maione A, Franciosi M, Amoretti R, Busetto E, Capani F, Bruttomesso D, Di Bartolo P, Girelli A, Leonetti F, Morviducci L, Ponzi P, Vitacolonna E. Quality of life and treatment satisfaction in adults with type 1 diabetes: a comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections. *Diabet. Med.* 2008;25:213-220.
20. Steineck I, et al. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18168 people with type 1 diabetes: observational study. *BMJ* 2015; 350:h3234.
21. Pickup JC, et al. The evidence base for diabetes technology: appropriate and inappropriate meta-analysis. *J. Diabetes Sci. Technol.*, 2013; 7(6): 1567-1574.
22. Pozzilli P, Battelino T, Danne T, Hovorka R, Jarosz-Chobot P, Renard E. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *Diabetes Metab. Res. Rev.* (2015). Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/dmrr.2653.
23. Hanas R, Ludvigsson J. Hypoglycemia and ketoacidosis with insulin pump therapy in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*, 2006; 7(suppl 4): 32.8.
24. Kerr D, Morton J, Whately-Smith C, Everett J, Begley JP. Laboratory-based non-clinical comparison of occlusion rates using three rapid-acting insulin analogs in continuous subcutaneous insulin infusion catheters using low flow rates. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2008; 2: 450-455.

25. Kerr D, Wizemann E, Senstius J, Zacho M, Ampudia-Blasco FJ. Stability and performance of rapid-acting insulin analogs used for continuous subcutaneous insulin infusion: a systematic review. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2013; 7: 1595-1606.
26. Zisser HC, Bevier W, Dassau E, Jovanovic L. Siphon effects on continuous subcutaneous insulin infusion pump delivery performance. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2010; 4: 98-10385.
27. King BR, Goss PW, Paterson MA, Crock PA, Anderson DG. Changes in altitude cause unintended insulin delivery from insulin pumps: mechanisms and implications. *Diabetes Care* 2011; 34: 1932-1933.
28. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, et al. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1653-1662.
29. Renard E, et al. Lower rate of initial failures and reduced occurrence of adverse events with a new catheter model for continuous subcutaneous insulin infusion: prospective, two-period, observational, multicenter study. *Diabetes Technol. Ther.* 2010; 12: 769-773.
30. Moshe P, et al. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group. Consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 30: 6, 2007.
31. Espinosa Reyes TM, Marichal Madrazo S. Avances en terapia insulínica en la diabetes mellitus tipo 1: aciertos y desaciertos. *Rev. Cubana Endocrinol.* 2007, 18, N° 1.
32. Sensor-augmented pump therapy for A1C reduction (STAR 3) study. *Diabetes Care*, 34, 2011.
33. Eugster EA, Francis G. Position statement: continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 2006; 118;e1244.
34. Evans K. Insulin pumps in hospital: a guide for the generalist physician. *Clinical Medicine* 2013; 13 (3):244-7.
35. Boyle ME, Seifert KM, Beer KA, et al. Guidelines for application of continuous subcutaneous insulin infusion (insulin pump) therapy in the perioperative period. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2012; 6:184-90.
36. Nassar AA, Boyle ME, Seifert KM, et al. Insulin pump therapy in patients with diabetes undergoing surgery. *Endocr. Pract.* 2012 Jan-Feb; 18(1):49-55.
37. Keen H, Pickup J. Continuous subcutaneous insulin infusion in type I diabetes. *British Medical Journal* 2001; 322:1262-63.
38. Atherton G. Type 1 diabetes, dialysis and insulin pump therapy. *Journal of Diabetes Nursing* 2005; 9 (2):53-56.
39. Sobngwi E, Enoru S, Ashuntantang G, et al. Day-to-day variation of insulin requirements of patients with type 2 diabetes and end-stage renal disease undergoing maintenance hemodialysis. *Diabetes Care* 2010; 33 (7):1409-12.

2. SISTEMAS DE MONITOREO CONTINUO DE GLUCOSA (SMCG)

Generalidades

El monitoreo glucémico es esencial en la optimización del control en DM1^{1,2,3}. Los "sensores de glucosa", más adecuadamente denominados sistemas de monitoreo continuo de glucosa (SMCG), miden la glucosa presente en el líquido intersticial y proveen así información continua de sus niveles (dando promedios cada cinco minutos durante las 24 hs) permitiendo identificar fluctuaciones no evidenciables con el monitoreo convencional⁴, entender cómo la ingesta, el ejercicio y la medicación afectan los niveles de glucosa, así como también conocer los momentos del día que tienen mayor impacto a nivel del control glucémico⁵.

Si bien existen muchos antecedentes que se remontan a los años 1970, el primer dispositivo comercial de SMCG fue fabricado en los Estados Unidos por Medtronic Inc. Desde la aprobación por la FDA del MiniMed GCSM en 2006, la tecnología para la monitorización continua de glucosa ha evolucionado sustancialmente⁶. En general, todos los sensores disponibles en el mercado utilizan un

microelectrodo de platino recubierto por la enzima glucosa-oxidasa para cuantificar los electrones generados en la oxidación de la glucosa presente en el líquido tisular del celular subcutáneo del abdomen, nalgas, brazos o muslos donde pueden ser insertados. El sensor es estéril y debido a la degradación enzimática que sufre durante su uso, debe descartarse luego de cinco-siete días, según el sistema⁷. El resto de los componentes depende del tipo de SMCG del que se trate. En la actualidad existen múltiples dispositivos (integrados o no a bombas de infusión de insulina) aprobados por la FDA^{8,9}.

Los SMCG se clasifican en sistemas de lectura retrospectiva y en sistemas de lectura en tiempo real:

- Los sistemas de lectura retrospectiva (SMCG-R), profesional o tipo Holter. Están compuestos por un sensor acoplado a dispositivos que permiten grabar y luego descargar los datos obtenidos durante su uso para permitir un análisis posterior de los mismos. Registran la información de forma continua durante tres a cinco días pero sin que los pacientes vean los valores de glucosa y puedan interactuar; tienen por objetivo conocer el perfil glucémico del usuario y su variabilidad, de forma pun-

tual o intermitente. Los sistemas disponibles en EEUU son: Medtronic iPro2, Dexcom Seven Plus^{8,9}.

- Los sistemas de lectura en tiempo real (SMCG-TR), interactivo, personal. Luego de un tiempo de latencia y de la primera calibración proveen información continua, recolectada por el sensor subcutáneo, transmitida de forma inalámbrica por un transmisor hacia un monitor externo en el que se muestran los datos obtenidos luego de ser procesados. Disponen de sistemas de alarmas para hipoglucemia e hiperglucemia y algunos modelos cuentan con alarmas predictivas. En situación de euglucemia, la media de la diferencia absoluta entre las diferencias de cada par de valores de glucosa capilar-glucosa intersticial está en torno a 0,9 mmol/L, lo que supone una diferencia relativa del 15%. Para mejorar su rendimiento, estos sistemas requieren un entrenamiento en su uso por el paciente y su entorno que garantice un correcto manejo del dispositivo, inserción del sensor, interpretación de la información y utilización continua. Los dispositivos de SMCG-TR disponibles en EEUU son: Guardian Real-Time, DexCom RT, Dexcom G4 PLATINUM CGM System (y su variante pediátrica) y Freestyle Navigator. Dentro de los sensores integrados a bombas de infusión se encuentran el Minimed 530g + Enlite, Minimed Paradigm Revel Real-time System, Animas Vibe System, el Vibe-G4 PLATINUM SMCG, y el Minimed 640G. En éstos existen además sistemas automáticos de suspensión de funciones que interrumpen el aporte de insulina por 2 hs cuando no se efectúa una respuesta a la alarma frente a hipoglucemia, siendo también posible, en el caso de la Minimed 640G, la suspensión automática cuando existe predicción de hipoglucemia^{8,9,10}.

Ninguno de los sistemas disponibles tiene la precisión de los glucómetros capilares habituales. Esta limitación se debe a la baja concentración de glucosa en el fluido intersticial, a la propia dinámica de la glucosa y a los retardos inherentes al sistema de medida. Por esta razón, actualmente están aprobados como un complemento a la medición de la glucemia capilar. Existe una demora entre los niveles de glucosa intersticial con respecto a los sanguíneos de 0 a 15', dependiendo de los cambios bruscos de la glucemia¹¹. La precisión de la medición de glucosa intersticial presenta desviaciones de entre 3 y 5%, que pueden llegar hasta 20% cuando los pacientes los utilizan en situaciones cotidianas¹² (a modo de ejemplo, algo tan simple como la posición

corporal durante las horas de sueño puede determinar registros de irregularidades intermitentes en los niveles de glucosa - >25 mg/dL +/- fuera de la media-)¹³, hecho que debe ser cuidadosamente evaluado, fundamentalmente en el caso de sensores integrados a bombas de infusión, previniendo interrupciones en la infusión de insulina secundarias a hipoglucemias facticias. La calibración del sensor es esencial, requiere 2-4 mediciones diarias de glucosa capilar⁷ y debe educarse al paciente en la importancia de realizarla en las fases preprandiales y no postprandiales, evitando así los períodos de mayor variabilidad glucémica. Las mediciones obtenidas de los SMCG-TR deben ser confirmadas con glucometría capilar antes de realizar cambios terapéuticos o tratar hipoglucemias potenciales¹⁴.

Efectividad de los SMCG

La efectividad de estos sistemas como herramienta en la optimización del control metabólico es actualmente un tema en estudio. En la última revisión hecha desde Cochrane⁴ se incluyeron 22 ensayos clínicos randomizados (de calidad moderada a alta) que compararon el uso de sensores retrospectivos o de tiempo real con automonitoreo glucémico convencional (AMG) en 2.883 pacientes con DM1. Dado que los resultados de los estudios individuales frecuentemente mostraron un efecto positivo a favor de los SMCG pero sin ser significativos (por problemas de poder estadístico), se priorizó realizar metaanálisis de los *outcomes* en los que fuera posible, a pesar de existir cierta heterogeneidad entre los distintos trabajos en cuanto a duración, tipo de intervención, medidas de resultados reportados y poblaciones evaluadas.

En la comparación entre SMCG retrospectivos y AMG estándar no se hallaron diferencias clínicamente significativas a nivel de control metabólico (descenso medio de HbA1c a tres meses: -0,2%, IC 95% -0,4% a 0,1%).

Con el uso de SMCG en tiempo real, analizando todos los grupos etarios en su conjunto, se halló que el descenso más significativo en la HbA1c (luego de seis meses: -0,7%, IC 95%; -0,8% a -0,5%, 2 ECCA, 562 pacientes, I²=84%) se observó en los pacientes que iniciaron simultáneamente bomba de insulina + SMCG-TR al compararlos con aquellos bajo tratamiento con múltiples dosis de insulina (MDI) + AMG convencional. En los pacientes en los que la única incorporación fue el SMCG-TR (sin bomba asociada) el nivel de descenso en HbA1c también resultó

estadísticamente significativo al compararlos con AMG estándar aunque en menor grado que en los que recibían tratamiento con sensor integrado a bomba (-0,2%, 6 ECCA, 963 pacientes, I2=55%). En vista a estos resultados, cabe analizar en qué medida parte del efecto puede ser atribuible a los sistemas integrados (con todas las herramientas que éstos disponen) sobre el del sensor en sí. Este interrogante podría obtener respuestas a partir del metaanálisis de Pickup, Freeman et al.¹⁵ que incluyó seis ECCAs (de dos o más meses de duración) en los que compararon el uso de SMCG-TR con AMG en pacientes bajo el mismo tipo de tratamiento insulínico. En esta revisión se evaluaron porcentajes de HbA1c en 449 pacientes randomizados a SMCG y 443 a AMG (hombres y mujeres no embarazadas) obteniéndose una disminución media en HbA1c de -0,30% a favor de SMCG (IC95% -0,43% a -0,17%). En la comparación de SMCG vs AMG del meta análisis de Yeh et al.¹⁶, evaluando ocho trabajos con heterogeneidad aceptable de al menos 12 semanas de duración en pacientes con DM1, se mostró que los pacientes con SMCG-RT lograron una disminución estadísticamente significativa de los niveles de HbA1c pero menor al 0,5% definido como clínicamente significativo (diferencia absoluta: -0,26%) y mediante meta regresión se observó que la reducción en HbA1C se asociaba con la adherencia al sensor.

Destacando trabajos individuales, incluidos en los metaanálisis citados, el estudio multicéntrico de JDRF sobre tratamiento intensivo y SMCG¹⁷ que randomizó 322 pacientes con DM1 y evaluó la eficacia del SMCG a lo largo de 26 semanas en distintos grupos etarios, objetivó una reducción de 0,5% en HbA1C dentro del grupo de adultos mayores de 25 años usuarios de SMCG al compararlos con AMG tradicional siendo también el principal predictor de éxito la frecuencia de uso del sensor. En otros estudios pequeños con pacientes con buen control glucémico se confirmaron resultados favorables en la disminución de HbA1c e hipoglucemias en aquellos que utilizaron SMCG^{18,19}. En estudios observacionales como el que encuestó a pacientes dentro de las 17.317 personas provenientes de la base de datos de T1D Exchange Clinic Network²⁰, el SMCG-TR se asoció a menores niveles de HbA1c en adultos (7,7% vs 7,9%, P<0,001) y su uso más frecuente (≥6 días/semana) se asoció con los niveles más bajos de HbA1c.

Hipoglucemias y CAD

En los metaanálisis mencionados, en relación a la reducción de hipoglucemias, Pickup et al.¹⁵, hallaron una reducción global del área bajo la curva (ABC) de hipoglucemia (<70 mg/dl) de -0,28 (-0,46 a -0,09), correspondiendo a la reducción de la media de exposición a hipoglucemia de 23% en SMCG vs AMG mientras que Langendam et al.⁴ no demostraron disminuir el riesgo de hipoglucemias severas en DM1 (RR 1,02, IC95%: 0,65 - 1,62) con SMCG-TR como tampoco lo hicieron Yeh et al.¹⁶ (RR global 0,88 [IC95% 0,53 - 1,46]). En este último metaanálisis tampoco objetivaron diferencias en el tiempo transcurrido bajo rango hipoglucémico.

Aún se cuenta con poca información sobre estos sistemas e hipoglucemias desapercibidas. Choudhary et al.²¹ en un estudio muy pequeño realizaron una auditoría retrospectiva de 35 adultos con DM1 con hipoglucemias desapercibidas, seleccionados de centros especializados en uso de bombas de insulina y no objetivaron mejorías significativas en el *Score de Gold* sobre hipoglucemias asintomáticas con el uso de SMCG-RT, aunque sí observaron reducción de las tasas medias de hipoglucemias severas/paciente/año y de episodios/año junto a optimización de HbA1c.

En relación al riesgo de cetoacidosis, en el metaanálisis de Cochrane⁴ se publicó que no se hallaron diferencias estadísticas (RR 0,94, IC 95% 0,37- 2,40), aunque haciendo constar que la mayoría de los estudios no tenía en sí el poder suficiente para detectarlas.

Adherencia a SMCG

El éxito de los SMCG-TR es dependiente de la adherencia a su uso¹⁴. En todos los trabajos mencionados, la *compliance* en el uso de SMCG pareció ser fundamental en relación a su eficacia^{4,14,15,16,17,18,19}. Por modelo de regresión Pickup et al.¹⁵ observaron que por cada día de aumento en el uso del sensor por semana, el beneficio comparativo del SMCG sobre el AMG aumentaba 0,15% (IC95% -0,194% a -0,106%) y cada 1% de aumento en la HbA1C basal desde la que se partía, el efecto se incrementaba 0,126% (-0,257% a 0,0007%). El SMCG se asoció entonces mayores reducciones del porcentaje de HbA1C en quienes partieron de valores superiores y usaron con mayor frecuencia el sensor (>70% del tiempo).

Resumiendo lo expuesto previamente, los mayores beneficios a nivel de HbA1c obtenidos con

los SMCG-TR parecerían lograrse en aquellas personas con DM1, con pobre control metabólico, que inician su uso junto a bombas de infusión de insulina y presentan alta *compliance* al uso de los dispositivos, sin perjuicio de incrementar significativamente el riesgo de hipoglucemia o cetoacidosis⁴.

Calidad de vida y acceso a SMCG

En la mayoría de los estudios incluidos por Langendam et al.⁴ la calidad de vida de los pacientes y su grado de satisfacción no fueron adecuadamente evaluados y/o informados, por lo que concluyeron que son requeridos más trabajos que den cuenta de este aspecto. Según un estudio con limitaciones, no parecería haber diferencia entre aquellos que usaron seis días SMCG de tiempo real con los que emplearon SMCG retrospectivo²². Yeh et al.¹⁶ no hallaron diferencias reportadas en la calidad de vida entre SMCG y AMG aunque la fuerza de evidencia con respecto a este punto resultó baja, con riesgo medio a moderado de sesgos.

Al momento de caracterizar el acceso a esta clase de sistemas se observó que de los 17.317 pacientes con diabetes tipo 1 provenientes de la base de datos de T1D Exchange Clinic Network²⁰, 9% resultó ser usuario de SMCG-TR (definidos por una utilización mínima de 30 días). Realizando una serie de preguntas se observó que el porcentaje de uso aumentaba a mayor edad, mayores niveles educativos e ingresos más altos, cobertura privada, mayor duración de la diabetes y coexistencia de uso de bomba de insulina ($P < 0,01$ para todos los factores).

Indicaciones de SMCG

Distintas asociaciones científicas reconocen la utilidad del uso de los SMCG en función de criterios similares.

Los standards de ADA 2015²³ enumeran las situaciones en las que los SMCG pueden ser útiles: para reducir la HbA1c asociada a tratamientos insulínicos intensivos en pacientes seleccionados con DM1 de 25 años o más (nivel de evidencia A); en niños, adolescentes y adultos jóvenes, si bien la evidencia de descenso es menos fuerte, correlaciona su éxito con la adherencia y utilización continua (C); en pacientes con hipoglucemias desapercibidas y/o con episodios hipoglucémicos frecuentes como herramienta suplementaria al AMG (C). La ADA aconseja evaluar la preparación individual de cada paciente antes de prescribir SMCG (E) y en caso de hacerlo, fortalecer la educación diabetoló-

gica, el entrenamiento y el soporte para optimizar la implementación y continuidad en el uso de los SMCG (E).

Según la Asociación Americana de Endocrinólogos, el uso de SMCG²⁴ podría servir para restablecer el control de la glucemia después de episodios agudos de hipoglucemia, cetoacidosis, coma hiperosmolar y otras complicaciones, al rotar entre tratamientos con MDI a ICIS, para manejar HbA1c persistentemente elevadas o grandes fluctuaciones glucémicas, para abordar hipoglucemias desapercibidas o nocturnas frecuentes y/o severas. La AACE recomienda²⁵ seleccionar adecuadamente a los pacientes con DM1 que pueden beneficiarse con SMCG-TR entre aquellos con hipoglucemias desapercibidas o frecuentes, HbA1c fuera de objetivo o asociada a alta variabilidad glucémica, necesidad de disminuir HbA1c sin aumentar hipoglucemias, en preconcepción y embarazo, en niños y adolescentes con DM1 que ya alcanzaron metas de HbA1c $< 7,0\%$ y en jóvenes con DM1 que presentan niveles de HbA1c de $7,0\%$ o más y son capaces de usar el dispositivo casi diariamente. Sugiere que podrían ser buenos candidatos para un período de prueba de dos a cuatro semanas con SMCG jóvenes con AMG frecuentes y pacientes menores de 8 años de edad con familias comprometidas (especialmente si existen hipoglucemias). En relación al uso de SMCG-R intermitente, la AACE menciona que podría ser de utilidad en jóvenes con DM1 con cambios en su esquema de tratamiento o que presentan problemas con hipoglucemias nocturnas, fenómeno del alba, hipoglucemias desapercibidas o hiperglucemias postprandiales.

En las guías NICE 2015²⁶ del Reino Unido, entre las nuevas recomendaciones en relación con los SMCG-RT se sugiere no ofrecerlos de rutina a adultos con DM1 y en caso de hacerlo, como parte de la estrategia para optimizar el control glucémico y disminuir la frecuencia de hipoglucemias, deben ser provistos por un centro experimentado y su uso se debe continuar sólo ante la verificación de resultados: niveles de HbA1c sostenidos en 7% o menos y/o disminuidos en un $2,5\%$ o más. Como ya recomendaban en ediciones anteriores, el uso de estos sistemas podría ser considerado en pacientes con DM1 comprometidos con usar el sensor al menos 70% del tiempo y calibrarlo según necesidad, que presenten a pesar de la terapia insulínica optimizada y AMG, cualquiera de las siguientes: un episodio anual de hipoglucemia severa sin precipi-

tante obvio o ausencia absoluta de percepción de hipoglucemia o más de dos episodios semanales de hipoglucemias asintomáticas que interfieren con actividad diaria o miedo extremo a la hipoglucemia o hiperglucemia persistente (HbA1C > o igual a 9%) a pesar de realizar al menos 10 AMG diarios. Dentro de las recomendaciones provisorias de NICE²⁷ para ser publicadas en 2016 se reconoce al MiniMed Paradigm Veo como opción para monitoreo de glucosa en pacientes con DM1, bajo un programa de educación diabetológica integral con un equipo entrenado y quedando supeditada su continuidad a la comprobación de un descenso en los episodios hipoglucémicos.

Las Guías 2013 de la Canadian Diabetes Association²⁸ reconocen que los SMCG-TR podría ser usados en pacientes con DM1 para mejorar el control glucémico y reducir la frecuencia de hipoglucemias (recomendaciones grado B, nivel de evidencia 2).

La Sociedad Española de Diabetología en su documento de posicionamiento sobre los SMCG⁶ enumera una serie de situaciones clínicas y experimentales en las que su uso presenta especial interés pero reconoce la necesidad de profundizar en la calidad de la evidencia generada en el futuro sobre diversas variables metabólicas, de calidad de vida y costo-efectividad antes de realizar indicaciones clínicas concretas.

SMCG y pediatría

El uso de los SMCG en la población pediátrica podría resultar particularmente promisorio. La posibilidad de visualizar el impacto del plan alimentario y del ejercicio físico sobre el control glucémico, la potencialidad de prevenir con su uso episodios hipoglucémicos y disminuir así el temor asociado (muchas veces barrera para una terapéutica adecuada) convierten a los sensores continuos de glucosa en una herramienta potencialmente facilitadora en la optimización y estabilización del tratamiento. Sin embargo, estos supuestos lógicos no siempre se replican a nivel de evidencia. Como se ha visto, los SMCG en conjunto con la insulino-terapia intensificada se constituyen como una herramienta útil para el descenso de la HbA1c en pacientes con DM1 mayores a 25 años²⁹, mientras que para personas menores de esta edad su utilidad es más controvertida. En niños y adolescentes los estudios a largo plazo (seis meses) sobre eficacia del monitoreo continuo de glucosa han mostrado limitados beneficios. Uno de los principales

obstáculos en esta población es que su utilización no suele superar ni alcanzar el tiempo mínimo requerido para observar mejorías consistentes en el metabolismo de la glucosa.

Control glucémico y adherencia a SMCG en pediatría

En estudios observacionales, como en el que se realizaron encuestas a los 17.317 pacientes provenientes de la base de datos de T1D Exchange Clinic Network²⁰, el SMCG-TR se asoció a menores niveles de HbA1c (aunque poco significativos clínicamente) en niños al compararlos con pacientes bajo AMG (8,3% vs 8,6%, $P < 0,001$).

En el metaanálisis de Cochrane⁴, enfocándose en la subpoblación pediátrica, se concluyó que existe limitada evidencia con bajo riesgo de sesgos sobre la efectividad de los SMCG-TR en el control glucémico. En el grupo de SMCG un número mayor de pacientes descendió al menos 0,5% en HbA1c al compararlo con el AMG convencional, sin embargo, el cambio medio de HbA1C difirió significativamente luego de tres meses pero no luego de seis ó 12 meses. En este último lapso presentaron niveles significativamente menores los pacientes que hacían un uso frecuente del dispositivo comparados con los que realizaban un uso bajo o nulo. En este grupo etario la evidencia sobre la efectividad de los SMCG retrospectivos es conflictiva, dado que se hallaron trabajos reportando diferencias significativas tanto de disminución como de aumento de HbA1C, así como también diferencias de importancia clínica pero no estadísticamente significativas. En adolescentes no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los resultados, a pesar de que entre los usuarios experimentados de bomba de insulina se observó una mejoría de 0,4% en los niveles de HbA1c en seis meses con el uso de SMCG en tiempo real.

En el metaanálisis de Yeh¹⁶, que evaluó cinco estudios con pacientes de 18 años o menos, no se demostró una diferencia media en el cambio a partir de HbA1C basal que favoreciera a los SMCG-TR en la población pediátrica (tres ECCA con adolescentes y dos ECCA con menores de 12 años). Tampoco se hallaron diferencias en la tasas de hipoglucemia severa entre los grupos.

En un metaanálisis más reciente, enfocado en el subgrupo de DM1 y pediatría, Poolsup et al.³⁰ analizaron 10 trabajos que compararon SMCG con

AMG (N: 817). Si bien encontraron una importante heterogeneidad entre los trabajos concluyeron que, en este grupo el uso de SMCG no es más efectivo que el AMG en reducir los valores de HbA1c (diferencia media: -0,13% [IC95% -0,38% a 0,11%]), independientemente de los niveles de inicio de HbA1C. En los análisis por subgrupos, los SMCG-R no fueron superiores al AMG (diferencia media: -0,05%, IC95% -0,46% a 0,35% $p=0,79$) mientras que los SMCG-TR sí resultaron en una mejoría estadísticamente significativa en los niveles de HbA1c al compararlos, aunque de escaso impacto (diferencia media -0,18%, IC95% -0,35% a -0,02%, $p=0,02$). Los SMCG no resultaron más efectivos que el AMG en el control glucémico al realizar análisis de subgrupos según niveles de HbA1C iniciales (en esta publicación también se observó con los SMCG-TR vs AMG una pequeña mejoría sobre los niveles de HbA1C en el subgrupo de adultos, aunque los estudios incluidos para ese grupo etario fueron sólo con diabetes tipo 2).

Profundizando individualmente en algunos de los trabajos incluidos en los metaanálisis antes mencionados se evidencian discrepancias en los resultados.

El estudio multicéntrico de JDRF¹⁷ sobre tratamiento intensivo y SMCG que randomizó a 322 pacientes con DM1 y evaluó su eficacia a lo largo de 26 semanas en distintos grupos etarios, no logró demostrar reducción significativa de los valores de HbA1c en individuos menores de 24 años (niños, adolescentes y adultos jóvenes) cuando los pacientes presentaban HbA1c entre 7-10%, así como tampoco diferencias significativas en hipoglucemias. Al hacer foco en el grupo de pacientes con buen control metabólico (HbA1c basal <7%) se objetivó una disminución en el tiempo promedio de valores fuera del rango glucémico óptimo (≤ 70 ó ≥ 180 mg/dl) y una mejoría en el mantenimiento de valores adecuados de HbA1c en el grupo con SMCG en contraposición al grupo que utilizó AMG estándar, mostrando además una tendencia a la disminución de hipoglucemias a favor del SMCG¹⁹. En un análisis secundario de los 232 pacientes que utilizaron SMCG se observó inicialmente a la edad como el factor limitante más importante para optimizar los beneficios con los sistemas de control. Sin embargo, luego de ajustar esta variable al tiempo de uso del dispositivo, la asociación no resultó significativa. El logro de mayores reducciones en los niveles de

HbA1c pareció depender de la utilización “exitosa” del sensor (definida como seis días/semana), independientemente de la edad. Los autores sugirieron que el “efecto de edad” observado podía relacionarse con un mayor uso de los sistemas en adultos que en pacientes más jóvenes: alcanzó el 83% en el grupo de 25 años o más, 25% entre 15 y 24 años y sólo 50% en el de 14 años o menos. La frecuencia de uso del sensor resultó un predictor independiente del cambio en HbA1c, constituyéndose la adherencia entonces como la principal barrera en el aprovechamiento de los beneficios de los SMCG³¹. Esta observación fue ratificada cuando, finalizado el estudio original, se testeó el uso de SMCG en el grupo control en condiciones similares a las de la práctica clínica³².

En el ECCA multicéntrico STAR 3³³ comparó la eficacia de SMCG-TR integrado a ICIS vs MDI asociada a AMG estándar en 156 niños con mal control metabólico. Se observó diferencia entre los grupos en la reducción de HbA1c de -0,5% a favor de los sistemas integrados, siendo mayor la velocidad de descenso durante los tres primeros meses y menor el ABC de hiperglucemias, demostrándose nuevamente mayores beneficios a mayor tiempo de uso del sensor. No hubo diferencias en las tasas de hipoglucemias severas o cetoacidosis. Subrayando la importancia de los SMCG en el conocimiento de la variabilidad glucémica y su impacto sobre el control metabólico, en un estudio posterior³⁴ en el que se incluyeron a 196 pacientes con DM1 randomizados en el estudio STAR 3 a la rama de SMCG-TR integrado a ICIS, se observó que el grado de disminución de HbA1c se explicaba hasta en un 59% con las mejoras en los niveles de glucosa del peri-desayuno y que se encontraban alcanzados también por este beneficio aquellos que sólo habían logrado optimizar el control durante el período nocturno.

En el ECCA multicéntrico DirectNET³⁵, luego de evaluar a 146 niños entre 4 y 10 años con DM1 y HbA1C inicial $\geq 7,5\%$ durante 26 semanas, no se objetivaron diferencias significativas de HbA1c entre el grupo con SMCG y el grupo con AMG usual, así como tampoco sobre la frecuencia de hipoglucemias severas. En contraste con los resultados del trabajo de JDRF comentado previamente, en éste no se observó una correlación significativa entre el tiempo de uso del SMCG y la reducción en la HbA1C, aunque la tasa de utilización exitosa del dispositivo de MCG fue sólo de un 41% de los

participantes hacia el final del estudio. A pesar del alto grado de satisfacción referido por los padres, el miedo a la hipoglucemia no se redujo con el uso de SMCG-TR y concluyeron que, en este trabajo, en los niños de 4-9 años de edad no mejoró el control glucémico de forma significativa.

Instaurando como tratamiento el uso de bomba de insulina desde el debut de la enfermedad para todos los participantes, en el estudio ONSET se randomizaron a 160 niños y adolescentes a asociarles SMCG-TR integrado o a AMG estándar desde el inicio. En el grupo con mayor frecuencia de uso de SMCG-TR integrado se observaron mejor control metabólico (diferencia entre medias de HbA1c entre ambos grupos de 0,5%, $p=0,032$), menor variabilidad glucémica (excursiones glucémicas medias de $80,2\pm 26,2$ vs $92,0\pm 33,7$; $p=0,037$) y en niños de 12 a 16 años, mayores niveles de péptido C ($0,25\pm 0,12$ nmol/l vs $0,19\pm 0,07$ nmol/l; $p=0,033$) al compararlos con el subgrupo con menor uso del SMCG o directamente sin SMCG³⁶.

En el Real Trend Study³⁷ se estudiaron por seis meses a 132 adultos y niños con DM1 mal controlada ($HbA1c \geq 8\%$) previamente tratados con MDI, durante la transición al uso de bombas de insulina, comparando la incorporación conjunta de SMCG-TR vs el AMG estándar. Cabe destacar que se dieron instrucciones de usar el sensor al menos el 70% del tiempo. Los niveles de HbA1C mejoraron en ambos grupos, sin diferencias significativas entre sí, aunque al analizar a los 91 pacientes que lograron una adherencia adecuada al protocolo (incluidos los que usaron el SMCG $\geq 70\%$ del tiempo) la mejora obtenida en HbA1C resultó significativamente mayor en el grupo con SMCG-TR (descenso de $-0,96\pm 0,93\%$, $p=0,001$; vs $-0,55\pm 0,93\%$, $p=0,001$). No se observó impacto en los episodios de hipoglucemia, por lo que se concluyó que la asociación de bomba insulina con uso de SMCG al menos el 70% del tiempo mejoraba la glucemia en mayor medida que con el uso de bomba aislada.

Para controlar confundidores de importancia vinculados con la modalidad de tratamiento, el estudio SWITCH³⁸ fue diseñado con una estrategia de *cross over* de pacientes intentando evaluar la eficacia del SMCG en 153 usuarios de ICIS con HbA1C entre 7,5- 9,5% (52% hombres, de 6 a 70 años de edad). Los pacientes fueron randomizados a una de las dos ramas del estudio (sensor

prendido vs sensor apagado) durante seis meses y luego de cuatro meses de *wash out* se los cruzó a la otra rama. Luego del uso del sensor, la HbA1C media fue de 8,04 en la rama ON y 8,47% en la rama OFF (diferencia $-0,43\%$; IC 95% $-0,32\%$, $-0,55\%$; $p<0,001$). Al contrario que en el JDRF sensor study³², la reducción de HbA1c entre niños y adolescentes resultó similar ($-0,46\%$, IC95% $-0,26\%$, $-0,66\%$; $p<0,001$) y algo mayor que en adultos ($-0,41\%$, IC95% $-0,28\%$, $-0,53\%$; $p<0,001$). El tiempo de hipoglucemia (<70 mg/dL) fue significativamente menor en el grupo de sensor prendido (19 vs 31 min/día; $p=0,009$) así como la variabilidad glucémica. La media de uso del sensor fue de 84% del tiempo requerido, alcanzando el mínimo de 73% en el grupo pediátrico y 86% en el adulto. Los números de bolos diarios, de basales temporales y de suspensiones manuales de insulina fueron significativamente mayores en el grupo ON, siendo esta mayor frecuencia de ajustes manuales un indicador de modificaciones conductuales. Se concluyó que la adición de SMCG al tratamiento con ICIS resultó en una mejoría de la HbA1c con un descenso concomitante del tiempo en hipoglucemia. Algunos autores de este trabajo ya habían observado en un pequeño estudio previo³⁹ la influencia del tipo de sistema de monitoreo glucémico sobre el tiempo diario bajo hipoglucemia. Randomizando a 53 pacientes, de entre 10 y 17 años de edad, con DM1 y tratamiento insulínico intensivo a usar SMCG-TR o AMG con SMCG-TR enmascarado, objetivaron que el tiempo perdido en hipoglucemia se redujo un 48% en los pacientes pediátricos con acceso a conocer de forma continua y en tiempo real sus niveles de glucosa.

Calidad de vida, barreras y efectos adversos de SMCG en pediatría

En el contexto del SWITCH se utilizaron cuestionarios validados para ponderar el impacto de los SMCG⁴⁰ sobre la calidad de vida vinculada con la salud en niños y padres, sin hallarse diferencias clínicamente significativas, como así tampoco en el uso de recursos médicos extras. En cuanto al análisis de costos indirectos se observó que los niños con uso del sensor superior al 70% perdieron menos días de escuela respecto de los niños sin sensor.

Ni en el metaanálisis de Cochrane⁴ ni en el de Yeh¹⁶ se hallaron diferencias significativas expre-

sas en la calidad de vida de los niños, sin embargo, pocos fueron los trabajos en los que este aspecto fue adecuadamente ponderado y/o informado.

Los adelantos tecnológicos pueden crear expectativas irreales de sus usos si no se consideran las cargas adicionales que conllevan⁴¹. La implementación del sensor de glucosa asociado a ICIS debe ser evaluada teniendo en cuenta el grado de aceptabilidad por parte de los grupos familiares así como el sentido de oportunidad o la adecuación al momento vital familiar en el que se lo incorpora. Más allá de las expectativas, no todos los niños o adolescentes ni sus padres se encuentran dispuestos o preparados para asumir el manejo de estos equipos y la información que brindan. El uso de SMCG puede aumentar los miedos, preocupaciones y sensación de sobrecarga de enfermedad, alejándose así de la búsqueda de armonía, optimización del control y libertad que pueden motivar su uso inicialmente. Las principales barreras referidas con el uso de los SMCG son: la necesidad de inserción subcutánea del sensor (incómoda en niños pequeños o muy delgados y no siempre garantizando una adecuada colocación), el dolor asociado a la colocación y desencadenado por ciertos movimientos, el disconfort/sensación de presencia constante del dispositivo, la disrupción de la cotidianidad familiar por las alarmas, las molestias en la imagen corporal, la necesidad constante de cuidado de la piel, el tiempo invertido en la inserción, calibración, recalibración y resolución de los problemas asociados al sensor^{42,43,44}.

Recomendaciones de uso de SMCG en pediatría

En las recomendaciones sobre monitoreo glucémico de la ISPAD 2014⁴⁵ se menciona que esta herramienta podría particularmente beneficiar a aquellos pacientes que presenten hipoglucemias inadvertidas cuando el dispositivo con alarma advierte niveles de glucosa inferiores al rango óptimo o una rápida velocidad en su descenso (recomendación clase A).

Según la última actualización de las guías NICE 2015⁴⁶, se podría ofrecer SMCG-TR con alarmas a niños y jóvenes con diabetes tipo 1 que presenten hipoglucemias severas o frecuentes o déficit en percepción de hipoglucemia asociada a consecuencias adversas (convulsiones, o ansiedad) o inhabilidad para reconocer o comunicar la presen-

cia de síntomas de hipoglucemia (discapacidad cognitiva o neurológica, etc.). La continuación del uso de SMCG-TR se debería considerar en recién nacidos, infantes y preescolares, en niños y adolescentes que realizan actividad física competitiva o de alto nivel o que presentan comorbilidades o que reciben otros tratamientos con potencialidad de dificultar el control glucémico. Estas guías plantean considerar el uso de SMCG intermitente (en tiempo real o retrospectivo) como parte de la estrategia de optimización del control de glucosa en niños y adultos jóvenes con hiperglucemias persistentes a pesar de la realización de ajustes en el tratamiento insulínico.

SMCG y embarazo

El embarazo es una fase vital en la que la aparición de técnicas con la potencialidad de mejorar los resultados maternos y perinatales genera grandes expectativas. Hasta el momento los estudios publicados durante la gestación que incluyeron pacientes con DM1 y DM2 preexistente arrojaron resultados contradictorios^{47,48}.

Un ensayo randomizado multicéntrico pionero en 71 mujeres demostró el claro beneficio con el uso de SMCG cada cuatro semanas (como herramienta educativa en el proceso de formación de decisiones y cambios terapéuticos) comparado con el grupo control con 7 AMG diarios, en gestantes con diabetes previa (tipo 1 y 2) en cuanto a mejoría metabólica e incidencia menor de macrosomía fetal. Las mujeres randomizadas a SMCG-R presentaron menores niveles de la media de HbA1c entre las semanas 32-36 de gestación (5,8%, DS 0,6) comparadas con las de control estándar prenatal (6,4%, DS 0,7), menores promedios de los percentilos de peso al nacer obtenidos en sus hijos (69% vs 93%) y menor riesgo de macrosomía (odds ratio 0,36, IC95% 0,13 a 0,98). En este trabajo no se demostró un beneficio significativo sobre la presencia de hipoglucemias, observándose también una tendencia a un mayor número de cesáreas y de recién nacidos de bajo peso para la edad gestacional en el grupo experimental⁴⁹.

Otros estudios presentaron resultados menos alentadores en relación al control metabólico materno y macrosomía fetal. Secher et al.⁵⁰ realizaron un ECCA con 123 mujeres con DM1 y tres mujeres con DM2 que ingresaron con menos de 14 semanas de gestación. Todas recibieron los cuidados habituales del embarazo y el 51% fue randomizada a

uso de SMCG en tiempo real. En este trabajo no se observaron beneficios significativos a favor de las pacientes que utilizaron SMCG intermitente en ninguno de los resultados: los niveles de HbA1c, el control glucémico materno, la prevalencia de macrosomía, parto pretérmino y/o hipoglucemia neonatal resultaron similares o sin diferencias significativas. Entre los comentarios de sus autores se resaltó que pocas participantes se mostraron deseosas de usar los SMCG-TR, lo que pudo haber influido en los resultados. Petrovski et al.⁵¹ en un estudio piloto evaluaron a 25 diabéticas tipo 1 con diagnóstico reciente de embarazo, tratadas con bomba de insulina por lo menos durante un año y las randomizaron a dos grupos: SMCG-TR constante integrado a la bomba vs SMCG intermitente (14 días/mes). Observaron que ambos grupos mejoraron su control metabólico durante el embarazo, sin existir diferencias significativas en el descenso logrado, aunque durante el primer trimestre la rama con SMCG constante presentó HbA1c menores. Tampoco hubo diferencias significativas en el resto de los resultados materno-fetales observados (ganancia de peso, CAD, macrosomía, cesáreas e hipoglucemias maternas y neonatales).

Si bien estuvo dentro de los objetivos de búsqueda originales del metaanálisis de Cochrane, no pudo incluirse SMCG y embarazo por falta de trabajos sobre el tema a la fecha de su confección. En 2013 Voormolen et al.⁵² realizaron una revisión sobre la eficacia de los SMCG durante el embarazo y su efectividad en los resultados maternos fetales y concluyeron que la evidencia actualmente disponible es limitada, incluso contradictoria, y que aún no se dispone de los estudios sobre costo-efectividad de los SMCG requeridos antes de implementarlos en la práctica. Moy et al.⁵³ publicaron en 2014 una revisión en la que incluyeron 9 ECCA que compararon diversas técnicas de monitoreo glucémico (AMG, SMCG continuo o intermitente, hospitalización) entre un total de 506 embarazadas con diabetes preexistente (436 mujeres con DM1 y 70 con DM2). Ninguno de los análisis globales demostró ventajas significativas de una técnica sobre la otra para control glucémico materno, peso al nacer, nacimientos pretérmino, hipoglucemia neonatal, muerte neonatal o admisión en UTIN por lo que en esta revisión también concluyeron que la evidencia sobre la efectividad de las técnicas de monitoreo de glucosa aún es escasa y se necesitan ECCA más grandes.

Actualmente se encuentra en curso el GlucoMOMS trial⁵⁴, un estudio randomizado, multicéntrico con análisis de decisiones y costos concurrentes que tiene la intención de aleatorizar a adultas embarazadas con diabetes (tipo 1, 2 ó gestacional con requerimiento de insulina antes de la semana 30 de gestación) a dos ramas de tratamiento: AMG exclusivo vs AMG+SMCG intermitente (usado por cinco a siete días cada seis semanas) y medir macrosomía, peso al nacer, morbilidades neonatales, resultados maternos y costos, analizando los datos bajo principio de intención a tratar. Según las actualizaciones del trial⁵⁵, en septiembre de 2015 se completó la fase de inclusión con la paciente N° 300.

SMCG en pacientes internados

La hiperglucemia en pacientes hospitalizados, con y sin antecedentes de diabetes, se asocia con un mayor riesgo de complicaciones, mortalidad y hospitalización más prolongada, en internados clínicos o quirúrgicos. El monitoreo capilar es el recomendado hasta el momento para guiar el tratamiento, pero la precisión de la mayoría de los medidores de glucosa no siempre es considerada óptima. Estudios recientes en el ámbito hospitalario han informado que el uso de SMCG puede proporcionar información en tiempo real acerca de la concentración de glucosa, la dirección y velocidad de cambio durante un período de varios días, por lo que los SMCG-TR podrían ser utilizados con el fin de reducir la incidencia de hipoglucemias graves en pacientes insulinotratados en cuidados agudos. Existen reportes de mejora en la detección de hiperglucemias y de eventos hipoglucémicos, comparado con los glucosensores capilares durante la internación, por lo que la tecnología de los SMCG resulta prometedora, sin embargo aún se cuenta con pocos estudios que hayan probado su uso intrahospitalario y la mayoría incluye pacientes con hiperglucemia (diabetes tipo 1 y 2 y no diabéticos) y no exclusivamente pacientes con diabetes de tipo 1. La mayoría de los estudios en UTI ha reportado buena correlación entre los SMCG (medición intersticial) y las mediciones de laboratorio central y de sangre arterial y capilar⁵⁶. En estudios realizados en salas generales, tanto en el observacional de Burt et al.⁵⁷ con pacientes DM1 y 2, como en el prospectivo de Gómez, Umpierrez et al.⁵⁸ con 40 pacientes DM2 bajo régimen insulina basal-bolo no se hallaron diferencias

en las glucemias medias diarias comparando ambos métodos y se detectó un número de pacientes semejante con hipoglucemia; sin embargo el número de eventos identificados mediante SMCG fue mayor y en el primero de ambos también se detectaron más hiperglucemias postprandiales en los pacientes con SMCG.

Basándose en la falta de evidencia sobre su seguridad, eficacia y en los altos costos de la utilización de dispositivos SMCG en pacientes internados fuera de UTI, el Comité de Expertos de la Endocrine Society⁵⁹ desaconseja su uso rutinario. Se debe tener en cuenta también que guías recientes sobre control glucémico en hospitalización están en contra del control intensivo para la mayoría de pacientes, lo cual reduciría la necesidad de uso de los SMCG en pacientes no críticos.

Nuevas tecnologías asociadas a SMCG

El desarrollo de nuevas aplicaciones vinculadas con los SMCG es constante. La oferta desde la industria tecnológica incluye un vasto abanico de posibilidades: desde softwares que permiten descargar los datos obtenidos desde SMCG-TR (integrados o no a bombas de infusión) en sitios web, accesibles desde el hogar, el consultorio o el celular para profundizar en su análisis y evaluación (Dexcom CLARITY™ Dexcom Studio, CareLink® Personal⁶⁰, Minimed Connect) hasta telefonía móvil preparada para recibir directamente, vía Bluetooth, los datos generados a partir del sensor-transmisor usado por el paciente (Dexcom G5™ Mobile).

Como parte de esta estrategia global de compartir datos entre pacientes y sus cuidadores, una de las innovaciones más recientes y llamativas es la posibilidad de monitoreo remoto de los controles glucémicos en tiempo real. En enero de 2015, la FDA⁶¹ habilitó la venta en el mercado del primer set de aplicaciones médicas que lo permiten de forma segura, a través de dispositivos legales. El sistema Dexcom Share™ fue clasificado por la FDA dentro de la clase II, exenta de presentación de pre-mercado. La información obtenida a partir de tecnología compatible (G4 Platinum CGM System) es enviada a una aplicación instalada en el dispositivo móvil del paciente, desde allí a un sitio web con capacidad de almacenamiento de datos para finalmente ser reenviada a los celulares de aquellas personas designadas como "seguidores", que cuentan con la aplicación instalada y acceden a los datos en tiempo real.

La frecuente ausencia de respuesta nocturna a las alarmas por hipoglucemia por parte de los niños/adolescentes condiciona la efectividad en la prevención de episodios hipoglucémicos severos y/o prolongados mediante los SMCG-TR⁶². En estas situaciones los umbrales de alarmas de los SMCG remotos podrían ser beneficiosos para mejorar la seguridad en DM1. Dentro de la poca bibliografía existente a la fecha, en un estudio⁶³ realizado en niños y adolescentes con DM1, durante tres sesiones de campamento (escenario de mayor actividad física y riesgo de hipoglucemias nocturnas), no se logró demostrar una reducción en la media de hipoglucemias estadísticamente significativa. Sin embargo, el uso de monitoreo remoto permitió a los supervisores responder rápidamente a los episodios hipoglucémicos y prevenir los severos, observándose la total eliminación de los eventos con glucemia <50mg/dl con duración mayor a 30 minutos y la prolongación por más de 2 hs de estados con <70 mg/dl, siendo el porcentaje de respuesta a las alarmas del 100% en comparación al 54% presente en el grupo sin control remoto. La frecuencia de falsas alarmas resultó baja y la mayoría de los sensores (81%) permaneció prendido hasta completar el camping, aún bajo condiciones físicas y ambientales más exigidas (calor, actividad física, natación, etc.).

REFERENCIAS

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Control and Complications Trial. *J. Pediatr.* 1994; 125:177-88.
2. Schütt M, Kern W, Krause U, et al. Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to long-term metabolic control? Multicenter analysis including 24,500 patients from 191 centers in Germany and Austria. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2006 Jul; 114(7):384-8.
3. Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, et al. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes.* 2011 Feb; 12(1):11-7.
4. Langendam M, Luijckx YM, Hooft L, et al. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012, Jan 18.
5. Wei N, Zheng H, Nathan DM, et al. Empirically establishing blood glucose targets to achieve HbA1c goals. *Diabetes Care* 2014; 37:1048-1051.
6. Ruíz de Adana M, Rigla M. Grupo de Nuevas Tecnologías de la Sociedad Española de Diabetes. Documento de Posicionamiento. Consenso sobre el uso de la monitorización continua de glucosa. *Av. Diabetol.* 2009; 25(2):96-8.

7. Torres Lacruz M, Barrios Castellanos M, García Cuartero B, et al. Estado actual y recomendaciones sobre la utilización de sistemas de monitorización continua de glucosa en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1. *An. Pediatr. (Barc.)*. 2011; 75(2):134.e1-134.e6.
8. Dispositivos aprobados por FDA. Disponible en: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices>.
9. Dispositivos aprobados por FDA. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/TextResults.cfm>.
10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diagnostics assessment programme type 1 diabetes: integrated sensor-augmented pump therapy systems for managing blood glucose levels (The MiniMed Paradigm Veo System and the Vibe and G4 PLATINUM CGM system). Final scope September 2014. Disponible en <https://www.nice.org.uk>.
11. National Institute for Health and Care Excellence. (NICE). Diagnostics consultation document: type 1 diabetes: integrated sensor-augmented pump therapy systems for managing blood glucose levels (the MiniMed Paradigm Veo system and the Vibe and G4 PLATINUM CGM system). Nice in development (GID-DT22). Last update: August 2015. Anticipated publication date: January 2016. Disponible en <https://www.nice.org.uk>.
12. Freckmann G, Schmid C, Baumstark A, et al. System accuracy evaluation of 43 blood glucose monitoring systems for self-monitoring of blood glucose according to DIN EN ISO 15197. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2012; 6(5):1060-75.
13. Mensh BD, Wisniewski NA, Neil BM, et al. Susceptibility of interstitial continuous glucose monitor performance to sleeping position. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2013; 7: 863-70.
14. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can. J. Diabetes* 2013;37(suppl 1):S1-S212.
15. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ, et al. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ* 2011; 343:d3805.
16. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, 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;157:336-347.
17. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, et al. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359:1464-1476.
18. Battelino T, Phillip M, Bratina N, et al. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34:795-800.
19. Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, et al. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1378-1383.
20. Wong JC, Foster NC, Maahs DM, et al. T1D Exchange Clinic Network. Real-time continuous glucose monitoring among participants in the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care* 2014;37:2702-2709.
21. Choudhary P, Ramasamy S, Green L, et al. Real-time continuous glucose monitoring significantly reduces severe hypoglycemia in hypoglycemia-unaware patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36:4160-4162.
22. Hermanns N, Kulzer B, Gulde C, et al. Short-term effects on patient satisfaction of continuous glucose monitoring with the glucoday with real-time and retrospective access to glucose values: A crossover study. *Diabetes Technol. Ther.* 2009; 5:275-81.
23. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2015. *Diabetes Care*, January 2015, 38:S33-S40.
24. Harrell M, Orzech E, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Socioeconomics and Member Advocacy Committee. AACE Position Statement. Coding Guidelines for Continuous Glucose Monitoring. *Endocr. Pract.* 2010; 16 (N° 2).
25. Blevins T, Bode B, Garg S, et al. Statement by the AACE. Consensus Panel on Continuous Glucose Monitoring. *Endocr Pract.* 2010; 16 (N° 5).
26. National Institute for Health and Care Excellence. NICE guidelines [NG17]. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. Continuous glucose monitoring. National Clinical Guideline Centre (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015 Aug. Disponible en: <http://www.nice.org.uk>.
27. National Institute for Health and Care Excellence. (NICE) Diagnostics consultation document: type 1 diabetes: integrated sensor-augmented pump therapy systems for managing blood glucose levels (the MiniMed Paradigm Veo system and the Vibe and G4 PLATINUM CGM system). Nice in development (GID-DT22). Last update: August 2015. Anticipated publication date: January 2016 Disponible en: <http://www.nice.org.uk>.
28. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can. J. Diabetes* 2013;37(suppl 1):S1-S212.
29. Tamborlane W, Beck R, Bobe B, et al. (JDRF Study Group). Sustained benefit of continuous glucose monitoring on HbA1c, glucose profiles and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:2047-49.
30. Poolsup N, Suksomboon N, Kyaw AM. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of continuous glucose monitoring (CGM) on glucose control in diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2013; 5:39.
31. Tamborlane W, Beck R, Bobe B, et al. JDRF Study Group. Factors predictive of use of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes (JDRF CGM). *Diabetes Care* 2009; 32:1947-53.
32. Tamborlane W, Beck R, Bobe B, et al. JDRF Study Group. Effectiveness of continuous glucose monitoring in clinical care environment. *Diabetes Care* 2010; 33:17-22.
33. Bergenstal R, Tamborlane W, Ahmann A, et al. For the STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363:311-20.
34. Maahs DM, Chase HP, Westfall E, et al. The effects of lowering nighttime and breakfast glucose levels with sensor-augmented pump therapy on hemoglobin A1c levels in type 1 diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2013; 16: 284-91
35. Maura N, Beck R, Xing D, et al. (DirectNet Study Group). Randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes in young children aged 4 to <10 years. *Diabetes Care* 2012; 35:204-210.
36. Kordonouri O, Pankowska E, Rami B, Kapellen T, et al. Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment. *Diabetologia.* 2010;53:2487-95.
37. Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, 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.

38. Battelino T, Conget I, Olsen B, et al. SWITCH Study Group. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomized controlled trial. *Diabetologia* 2012; 55: 3155-62.
39. Battelino T, Phillip M, Bratina N, et al. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 795-800.
40. Hommel E, Olsen B, Battelino T, et al. SWITCH Study Group. 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; 51:845-851.
41. Diabetes Research in Children Network (DirectNet) Study Group. Youth and parent satisfaction with clinical use of the GlucoWatch G2 Biographer in the management of pediatric type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:1929e35.
42. Rashotte J, Tousignant K, Richardson C. Living with sensor-augmented pump therapy in type 1 diabetes: adolescents' and parents' search for harmony. *Can. J. Diabetes xxx* (2014)1-7.
43. Tansey M, Laffel L, Cheng J, et al. Satisfaction with continuous glucose monitoring in adults and youth with type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2011; 28:1118e22.
44. 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; 5:860e70.
45. Rewers, MJ, Hanas R, Craig ME, et al. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Pediatric Diabetes*, 2014; 15: (Suppl. 20) 102-114.
46. National Institute for Health and Care Excellence. NICE guidelines [NG18]. Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management. Blood glucose and HbA1c targets and monitoring for children and young people with type 1 diabetes. National Clinical Guideline Centre (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015 Aug. Disponible en: <http://www.nice.org.uk>.
47. Murphy H. Continuous glucose monitoring in pregnancy: we have the technology but not all the answers. *Diabetes Care* 2013; 36:1818-19.
48. Byrne EZ, Zisser HC, Jovanovic L. Continuous glucose monitoring: is it helpful in pregnancy? *Curr. Diabetes Rev.* 2008, Aug; 4(3):223-6.
49. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ.* 2008; 337:a1680.
50. Secher A, Ringholm L, Andersen H, et al. The effect of real-time continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 1877-1883.
51. Petrovski G, Dimitrovski C, Bogoev M, et al. Is there a difference in pregnancy and glycemic outcome in patients with type 1 diabetes on insulin pump with constant or intermittent glucose monitoring? A pilot study. *Diabetes Technol. Ther.* 2011 Nov; 13(11):1109-13.
52. Voormolen DN, DeVries JH, Evers IM, et al. The efficacy and effectiveness of continuous glucose monitoring during pregnancy: a systematic review. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2013 Nov;68(11):753-63.
53. Moy FM, Ray A, Buckley BS. Techniques of monitoring blood glucose during pregnancy for women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014 Apr 30;4.
54. Voormolen DN1, DeVries JH, Franx A, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring during diabetic pregnancy (GlucoMOMS trial); a randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012 Dec 27;12:164
55. Actualizaciones disponibles en: http://www.studies-obsgyn.nl/glucomoms/page.asp?page_id=1022.
56. Holzinger U, Warszaaska J, Kitzberger R, et al. Real time continuous glucose monitoring in critically ill patients: a prospective randomized trial. *Diabetes Care* 2010; 33 (3):467-472.
57. Burt M, Roberts G, Aguilar-Loza N, Stranks S. Brief report: comparison of continuous glucose monitoring and finger-prick blood glucose levels in hospitalized patients administered basal-bolus insulin. *Diab. Tech. Ther.* 2013;15(3)241-245.
58. Gómez A, Umpierrez G, Aschner P, Herrera F, Muñoz O, Rubio C. Comparison of inpatients glycaemic control by CGM and capillary point-of-care testing in general medicine patient with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2013; 56(suppl1):S1-S566.
59. Gómez A, Umpierrez G. CGM in insulin treated patients in non-ICU setting. *Journal of Diabetes Science and Technology.* 2014, Vol. 8(5) 930-936.
60. Corriveau EA, Durso PJ, Kaufman ED, Skipper BJ, Laskaratos LA, Heintsman KB. Effect of carelink, an internet-based insulin pump monitoring system, on glycemic control in rural and urban children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes.* 2008;9(4, pt 2):360-366
61. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm431385.htm>.
62. Battelino T, Bode B. Continuous glucose monitoring in 2013. *Diabetes Technology & Therapeutics.* Vol. 16, Supplement 1, 2014.
63. De Salvo DJ, Keith-Hynes P, Peyser T, et al. Remote glucose monitoring in camp setting reduces the risk of prolonged nocturnal hypoglycemia. *Diabetes Technol. Ther.* 2014; 16: 1-7.

3. OTROS ADELANTOS TECNOLÓGICOS

Monitoreo de glucosa no invasivo (MGNI)

En la actualidad se considera al automonitoreo mediante el uso de la dupla glucómetro/cinta reactiva como un método de suma utilidad para obtener valores glucémicos cercanos a la normalidad en pacientes con DM1, a pesar de tener una menor precisión en comparación con el análisis realizado en un laboratorio de referencia¹. Su uso se encuentra

sin embargo restringido, entre otros factores, por los costos resultantes y, sobre todo, por la incomodidad derivada de la necesidad de obtener en forma reiterada muestras de sangre capilar.

La determinación de glucosa no invasiva constituye un desafío dado que el dispositivo de monitoreo debe cumplir con ciertas condiciones básicas: ser totalmente no invasivo, es decir no causar ningún tipo de lesión en la piel u otra barrera del cuerpo y ser capaz de detectar con precisión la con-

centración de glucosa, incluso en situaciones de rápidos cambios de la glucemia, como ocurre ante una hipoglucemia o períodos postprandiales²⁻³.

La técnica idealmente debería medir las concentraciones de glucosa siempre que se requiera y bajo cualquier condición, mostrando variaciones idénticas y simultáneas a las medidas en sangre. La disponibilidad de un dispositivo preciso, sin dolor y fácil de operar permitiría animar a los pacientes con diabetes a realizar mediciones de manera más frecuente y confortable. De este modo se lograría optimizar el control metabólico con el consiguiente retraso y/o disminución de las complicaciones a largo plazo y los costos en salud asociados a ellas⁴⁻⁵.

El desarrollo de estas tecnologías se inició hace más de 30 años. En 1982, Rabinovitch et al. publicaron un trabajo sobre el primer dispositivo que demostró que el monitoreo de glucosa no invasivo era posible. Los niveles de glucemia se estimaron mediante la estimación rotación óptica de la glucosa en el humor acuoso utilizando una lente escleral⁶.

Desde entonces se efectuaron diversas publicaciones para encontrar un método menos dificultoso, sin embargo actualmente no hay un dispositivo aprobado para la práctica clínica⁷.

La glucosa está presente en diferentes fluidos del organismo además de la sangre, como las lágrimas⁸⁻⁹, la saliva¹⁰⁻¹¹, el sudor, el líquido intersticial, el humor acuoso¹²⁻¹³ y la orina¹⁴. Incluso se ha encontrado en la condensación del aire exhalado durante una respiración¹⁵. Su concentración varía en cada compartimiento y se ha demostrado que existe un retraso en el equilibrio entre cada uno de ellos y la glucosa en sangre¹⁶.

Además algunos autores propusieron que el MGNI podría lograrse sólo a través de la medición directa de los tejidos del cuerpo¹⁷, tales como piel¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰, córnea²¹⁻²², mucosa oral/lengua²³ y membrana timpánica²⁴.

El sensor de glucosa ideal para el MGNI debería ser capaz de detectar débiles señales provenientes de la sangre a través de los tejidos (hueso, grasa, piel, músculos, etc.) y además discriminar la molécula de glucosa frente a los de otros constituyentes en concentraciones más altas (proteínas, urea, ácido úrico, hemoglobina, agua, etc.)²⁵.

La medición podría basarse directamente en los efectos físico-químicos generados sobre la molécula de glucosa (según sus propiedades in-

trínsecas) o indirectamente mediante la medición de los efectos de ella sobre la sangre y/o tejidos (según sus propiedades extrínsecas)²⁶⁻²⁷.

La medición también podría basarse en las propiedades ópticas y no ópticas (transdérmicas) de la molécula de glucosa²⁸⁻²⁹. El principal razonamiento detrás del uso de técnicas ópticas es que el haz de luz puede penetrar la capa de los tejidos e interactuar con moléculas en su interior y provocar distintos fenómenos tales como: dispersión, absorción, reflectancia, transmitancia y su posterior medición. De esta manera, se estudiaron diferentes técnicas dependiendo de la longitud de onda utilizada para medir la concentración de glucosa en sangre, por ejemplo, espectroscopía NIR³⁰⁻³¹, espectroscopía MIR³², tomografía de coherencia óptica³³, reflectancia modulada por temperatura localizada³⁴⁻³⁵, espectroscopía Raman³⁶, espectroscopía de fluorescencia³⁷, espectroscopía fotoacústica³⁸ y polarimetría³⁹. Las técnicas basadas en las propiedades no ópticas de la glucosa son: impedancia⁴⁰⁻⁴¹, iontoforesis inversa⁴² y espectro electromagnético⁴³⁻⁴⁴.

Otro autor simplemente prefiere clasificar el MGNI enumerando las diferentes técnicas con sus principios, ventajas y limitaciones⁷.

Las diferentes técnicas descritas se utilizan para el desarrollo de los nuevos dispositivos de MGNI. En el Cuadro 1 se detallan las características de los diferentes aparatos, sus nombres comerciales, las compañías y/o universidades que los investigan y si están aprobados por la FDA/CE⁴⁵. Además, se observa que la combinación de varias técnicas en un único dispositivo, los llamados "multisensores" (GlucoTrack, Biovotion, Lente de Contacto), ha permitido obtener mejores resultados en las mediciones al minimizar el error.

De esta manera el MGNI representa una nueva esperanza para un futuro cercano, hacia un manejo de la diabetes más simple, confortable y preciso, aunque debemos esperar más resultados de estudios clínicos.

Nombre del medidor	Compañía/ Universidad	Características técnicas	FDA/ CE ESTADO
Glucotrack	Integrity Application	Combina la información obtenida por tres técnicas (ultrasonica, electromagnética y diferencia térmica) en un sensor que se coloca en el lóbulo de la oreja	No aprobado: FDA Aprobado: CE
MGS Portátil	Grove Instruments/ University of Massachusetts	Utiliza espectroscopía óptica NIK para medir glucosa en vasos sanguíneos en orejas o dedos. Simple de usar. Tiempo de medición menos de 20 seg.	En estudio
Glucosense	Net Scientific / University of Leeds	Un cristal de silicio con iones que reaccionan con una fluorescencia de luz infrarroja cuando un láser de baja potencia los golpea. En contacto con la piel de los usuarios, la extensión de la señal de fluorescencia varía en relación a la concentración de glucosa en sangre. Tiempo de medición: 30 seg.	Más estudios clínicos se requieren para su aprobación
I-SugarX	Freedom MediTech	Pequeño dispositivo que se coloca frente al ojo, como un telescopio en miniatura, midiendo niveles de glucosa en el humor acuoso. La compañía consiguió la aprobación de ClearPath, lente que mide autofluorescencia microscópica escaneando el cristalino con una luz azul para detectar cambios estructurales en los tejidos biológicos (acumulaciones de AGE en el lente del ojo). Uso: aprobado para Dx de diabetes (reemplazaría a HbA1C)	No aprobado
Espectroscopía Óptica NIR	InLight Solutions	Utiliza NIR y análisis multivariado para realizar mediciones cuanti y cualitativas. Diseñó un software para diferenciar la glucosa de cualquier otra molécula, basándose en el principio de la espectroscopía	No aprobado
Sensor Electrónico para almohadilla del pulgar	Baylor University (Texas)	Es un circuito de microondas en forma de un pequeño espiral que actúa como una línea de transmisión y emite ondas electromagnéticas, logrando medir la glucosa cuando el usuario coloca el pulgar en el espiral	Ya con presentación
Pendra	Pendragon	Un reloj medidor de glucemia que utiliza la impedancia espectroscópica. Se necesita hacer una prueba de calibración individual "skin test" que dura tres días, así se determina si es compatible con ese paciente. En las pruebas realizadas se ha visto que serviría en un 66% de los pacientes. Luego se necesitan otros tres días de "período de observación" al cabo del cual ya se estaría en disposición de llevar el aparato. Tiene capacidad para almacenar los resultados de un mes con una medición de glucosa cada minuto. La correcta fijación en el brazo resulta un factor crítico para que mida correctamente ya que si el adhesivo falla por el sudor u por otra causa el aparato dará error	Aprobado: año 2003. Retirado del mercado: 12/2004
Lente de contacto MCG	Google/ University of Washington	Utiliza tecnología electroquímica para monitoreo continuo de glucosa, un lente de contacto blando, un chip microscópico inalámbrico y una pequeña antena, generando entre una y dos mediciones por segundo, sin necesidad de calibración. Integra una luz LED diminuta que podría alterar sobre niveles de glucosa	Ya con presentación
Symphony System	Echo Therapeutics	Consta de tres componentes: 1) preludeo skin preo: microdermoabrasión como una moneda (elimina la epidermis superficial); 2) biosensor de glucosa (parche circular): detecta glucosa fuera de los capilares (interficio dérmico) a través de una enzima que reacciona con glucosa y transmite una señal eléctrica, ésta pasa en forma inalámbrica; 3) dispositivo de mano: traduce la señal eléctrica del biosensor. Los parches duran dos días	Estudios en marcha. Dispositivo en desarrollo. Prometedor uso pre-quirúrgico
LighTouch Technology	LighTouch	Esta tecnología, basada en la espectroscopía Raman, proyecta un determinado color de luz en el dedo y analiza los colores que se proyectan al regresar desde la punta del dedo, midiendo los niveles de glucosa en sangre, y en forma simultánea glucosa en sangre y fluidos intersticiales. Tiempo de medición: tres minutos	No aprobado
GlucoWatch	Cygnus	El dispositivo es un reloj de pulsera que utiliza una corriente eléctrica para extraer pequeñas cantidades de fluido intersticial a través de la piel sin pincharla y un sensor lo analiza para la medición de glucosa. Sin el embargo el 50% de los pacientes que utilizó el reloj experimentó irritación de la piel y úlceras	No aprobado
Biovotion VSM	BioVotion AG Zurich	Pertenece a las clases de los llamados dispositivos de multisensor. Lo que significa que combina diferentes sensores en un aparato. Esto ofrece la ventaja de que los diferentes parámetros fisiológicos (VSM): frecuencia cardíaca, temperatura cutánea, movimientos, frecuencia respiratoria, gasto energético, sudoración, humedad, perfusión dérmica y presión sanguínea pueden ser controlados con un solo dispositivo. El mismo está conectado a la parte superior del brazo con una banda expansible. El VSM no conlleva cinta, cables, calibraciones ni botones para ser utilizado operado. Proporciona monitoreo de signos vitales en condiciones cotidianas permitiendo así un control ambulatorio. La plataforma se puede ampliar paso a paso, ofreciendo valiosos parámetros adicionales en el tiempo. Los datos se almacenan para su posterior procesamiento	No aprobado
FreeStyle Free	Abbot	Utiliza el mismo principio que el medidor Navigator (sensor químico). Una enzima glucosa oxidasa genera corriente eléctrica detectada por el sensor localizado en el intersticio subcutáneo aplicado a través de un parche. Es estable por 14 días de uso permitiendo una medición continua de glucosa. No requiere calibración. No hay diferencias significativas en la variabilidad intra e intersujeto	Aprobado: CE
Nano Tattoo	Draper Laboratories	Pequeño tatuaje de 2 mm realizado con una tinta que tiene integrados nanosensores que al contactar la glucosa fluorescen y son detectados por una pequeña luz brillante sobre el mismo (emitida por un celular). El tatuaje no es permanente porque es muy superficial en la epidermis	En estudio

Cuadro 1: Nuevas tecnologías de monitoreo de glucosa no invasivo. Características técnicas de los diferentes dispositivos de MGNI actualmente en estudio. Modificado de^{45,46,47,48,49,50}.

REFERENCIAS

1. Salacinski AJ, Alford M, Drevets K, Hart S, Hunt BE. Validity and reliability of a glucometer against industry reference standards. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2014; 8(1):95-9.
2. Klonoff DC. Noninvasive blood glucose monitoring. *Diabetes Care* 1997; 20(3): 433-7.
3. Koschinsky T, Jungheim K, Heinemann L. Glucose sensors and alternate site testing-like phenomenon: relationship between rapid blood glucose changes and glucose sensor signals. *Diabetes Technol. Ther.* 2003;5: 829-42.
4. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329:977-986
5. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998; 352(9131):837-53.
6. Rabinovitch B, March WF, Adams RL. Noninvasive glucose monitoring of the aqueous humor of the eye: part I. Measurement of very small optical rotations. *Diabetes Care* 1982; 5: 254-8.
7. So CF, Choi KZ, Wong TKS, Chung JWY. Recent advances in noninvasive glucose monitoring. *Medical devices: evidence and research* 2012; 5:45-52.
8. La Belle JT, Engelschall E, Lan K. A disposable tear glucose biosensor. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2014; 8:109-16.
9. Alexeev VL, Das S, Finegold DN, Asher SA. Photonic crystal glucose-sensing material for noninvasive monitoring of glucose in tear fluid. *Clinical Chemistry* 2004; 50:12 2353-60.
10. Mascarenhas P, Fatela B, Barahona I. Effect of diabetes mellitus type 2 on salivary glucose. A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLOS ONE* 2014; 9:1-15.
11. Satish BN, Srikala P, Maharudrappa B. A tool in assessing glucose levels in Diabetes Mellitus. *Journal of International Oral Health* 2014; 6:114-17.
12. Malik BH, Pirnstill CW, Coté GL. Dual-wavelength polarimetric glucose sensing in the presence of birefringence and motion artifact using anterior chamber of the eye phantoms. *Journal of Biomedical Optics* 2013; 18: 017007-1-9
13. Müller AJ, Knuth M, Nikolaus KS. First clinical evaluation of a new long-term subconjunctival glucose sensor. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2012; 6:875-83.
14. Park HD, Lee KJ, Yoon HR, Nam HH. Design of a portable urine glucose monitoring system for health care. *Comput Biol. Med.* 2005; 35:275-86.
15. Roberts K, Jaffe A, Verge C. Noninvasive monitoring of glucose levels: is exhaled breath the answer? *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2012;6:659-64.
16. Khalil OS. Non-invasive glucose measurement technologies: an update from 1999 to the dawn of the new millennium. *Diabetes Technol. Ther* 2004; 6:5, 660-97.
17. Rohrscheib M, Robinson R, Eaton RP. Non-invasive glucose sensors and improved informatics. The future of diabetes management. *Diabetes Obes. Metab.* 2003; 5:280-4.
18. Kottmann J, Rey JM, Luginbuhl J. Glucose sensing in human epidermis using mid-infrared photoacoustic detection. *Biomedical Optics Express* 2012; 3:667-80.
19. Kino S, Tanaka Y, Matsuura Y. Blood glucose measurement by using hollow optical fiber-based attenuated total reflection probe. *Journal of Biomedical Optics* 2014; 19:057010-1-3.
20. Guo X, Mandelis A, Zinman B. Noninvasive glucose detection in human skin using wavelength modulated differential laser photoacoustic radiometry. *Biomedical Optics Express* 2012;3:3012-21.
21. Müller AJ, Knuth M, Nikolaus KS. Blood glucose self-monitoring with a long-term subconjunctival glucose sensor. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2013; 7:24-34.
22. Baba JS, Cameron BD, Theru S, Coté GL. Effect of temperature, pH, and corneal birefringence on polarimetric glucose monitoring in the Eye. *J. Biomed. Opt.* 2002; 7:321-8.
23. Burmeister JJ, Arnold MA, Small GW. Noninvasive blood glucose measurements by near-infrared transmission spectroscopy across human tongues. *Diabetes Technol. Ther* 2000; 2:5-16.
24. Malchoff CD, Shoukri K, Landau JI, Buchert JM. A novel noninvasive blood glucose monitor. *Diabetes Care* 2002; 25:2268-75.
25. Yoo EH, Lee SY. Glucose biosensors: an overview of use in clinical practice. *Sensors* 2010; 10: 4558-76.
26. Arnold MA, Small GW. Perspectives in analytical chemistry: noninvasive glucose sensing. *Anal Chem.* 2005; 77:5429-39.
27. Ciudin A, Hernández C, Simó R. Non-invasive methods of glucose measurement: current status and future perspectives. *Current Diabetes Reviews* 2012; 8:48-54.
28. Oliver NS, Toumazou C, Cass AE, Johnston DG. Glucose sensors: a review of current and emerging technology. *Diabet Med* 2009; 26:197-210.
29. Vaddiraju S, Burgess DJ, Tomazos I. Technologies for continuous glucose monitoring: current problems and future promises. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2010; 4:1540-62.
30. Yum K, McNicholas TP, Mu B. Single-walled carbon nanotube-based near-infrared optical glucose sensors toward in vivo continuous glucose monitoring. *J. Diabetes Sci. Technol* 2013; 7: 72-87.
31. Zhang W, Liu R, Zhang W, Jia H, Xu K. Discussion on the validity of NIR spectral data in non-invasive blood glucose Sensing. *Biomedical Optics Express* 2013; 4: 789-802.
32. Liakat S, Bors KA, Xu L. Noninvasive in vivo glucose sensing on human subjects using mid-infrared light. *Biomedical Optics Express* 2014; 5:2397-2404.
33. Zhang Y, Wu G, Wei H. Continuous noninvasive monitoring of changes in human skin optical properties during oral intake of different sugars with optical coherence tomography. *Biomedical Optics Express* 2014; 5:990-99
34. Yeh SJ, Hanna CF, Khalil OS. Monitoring blood glucose changes in cutaneous tissue by temperature-modulated localized reflectance measurements. *Clinical Chemistry* 2003; 49:924-34.
35. Pleitez MA, Hertzberg O, Bauer A. Photoacoustic deflectionometry enhanced by total internal reflection enables non-invasive glucose monitoring in human epidermis. *Analyst* 2015; 140:483-88.
36. Shao J, Lin M, Li Y. In vivo blood glucose quantification using raman spectroscopy. *Plos One* 2012; 7:1-6.
37. Ge X, Rao G, Kostov G. Detection of trace glucose on the surface of a semipermeable membrane using a fluorescently labeled glucose-binding protein: a promising approach to noninvasive glucose monitoring. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2013; 7:4-12.
38. MacKenzie HA, Ashton HS, Spiers S, et al. Advances in photoacoustic noninvasive glucose testing. *Clin. Chem.* 1999; 45:1587-95.
39. Purvinis G, Cameron BD, Altrogge DM. Noninvasive polarimetric-based glucose monitoring: an in vivo study. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2011; 5:380-387.

40. Adamson TL, Eusebio FA, Cook CB, LaBelle JT. The promise of electrochemical impedance spectroscopy as novel technology for the management of patients with diabetes mellitus. *Analyst* 2012; 137:4179-87.
41. Tao D, Adler A. In vivo blood characterization from bioimpedance spectroscopy of blood pooling. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement* 2009; 58:3831-3838.
42. Sieg A, Guy RH, Delgado-Charro MB. Noninvasive glucose monitoring by reverse iontophoresis in vivo: application of the internal standard concept. *Clin. Chem.* 2004; 50:1383-90.
43. Gourzi M, Rouane A, Guelaz R. Non-invasive glycaemia blood measurements by electromagnetic sensor: study in static and dynamic blood circulation. *J. Med. Eng. Technol.* 2005; 29:22-26.
44. Tura A, Sbrignadello S, Cianciavichia D, Pacini G, Ravazzani P. A low frequency electromagnetic sensor for indirect measurement of glucose concentration: in vitro experiments in different conductive solutions. *Sensors (Basel)*. 2010; 10:5346-58.
45. Ramchandani N, Heptulla RA. New technologies for diabetes: a review of the present and the future. *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2012; 2012:28,1-10.
46. Gal A, Harman-Boehm I, Raykhman AM. Noninvasive glucose monitoring: a novel approach. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2009; 3:253-260.
47. Wentholt IM, Hoekstra JB, Zwart A, DeVries JH. Pendra goes dutch: lessons for the CE mark in Europe 2005; 48:1055-8.
48. Gandrud LM, Paguntalan HU, Van Wyhe MM, Kunselman BL, Leptien AD, Wilson DM, Eastman RC, Buckingham BA. Use of the cygnus glucoWatch biographer at a diabetes camp. *Pediatrics* 2004;113:108-11.
49. Zanon M, Sparacino G, Facchinetti A. Non-invasive continuous glucose monitoring with multi-sensor systems. *Sensors* 2013; 13:7279-95.
50. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, et al. The performance and usability of a factory-calibrated flash glucose monitoring system. *Diabetes Technol. Ther.* 2015; 17,11:787-94.