

Evaluación de la precisión de la monitorización flash de glucosa intersticial en función del momento de activación del sensor

Evaluating the accuracy of flash monitoring of interstitial glucose as a function of sensor activation time

Ana García Zarzuela¹, Pablo Ruiz Ocaña¹, David Mesa Collantes², Isabel Benavente Fernández³, Alfonso María Lechuga Sancho³

¹ *Pediatría. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz, Cádiz (España)*

² *Pediatría. Departamento Materno Infantil y Radiología, Área de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz. Cádiz, Cádiz (España)*

³ *Pediatría. Hospital Universitario Puerta del Mar. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz. Instituto de Investigación e Innovación Biomédica de Cádiz. Cádiz, Cádiz (España)*

Resumen

Introducción. La glucemia capilar es un parámetro fundamental en el manejo diario de la diabetes mellitus de tipo 1. Con el avance de las tecnologías, han aparecido en el mercado nuevos dispositivos que permiten un cálculo inmediato de la glucosa en el líquido intersticial, un procedimiento menos cruento, sencillo e indoloro, y la obtención de los valores no requiere ningún esfuerzo adicional. El uso de estos dispositivos ayuda al control de la glucemia, pero puede generar frustración en familiares y pacientes si los valores obtenidos no se correlacionan con los de la glucemia capilar. Se ha notificado que las lecturas del flash en las primeras 24 horas de uso podrían ser menos precisas, lo que se atribuye a la inflamación subclínica inducida por su inserción, por lo que retrasar su activación una vez insertado podría mejorar su precisión.

Objetivo. Comparar la precisión de las medidas del sensor intersticial con las glucemias capilares en función del tiempo que transcurre entre la inserción y la activación del sensor.

Metodología. Estudio observacional prospectivo de evaluación de prueba diagnóstica en pacientes de entre 4 y 14 años, en seguimiento por la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario Puerta del Mar. Los datos se obtuvieron simultáneamente a partir de dos sensores diferentes con sus correspondientes lectores, activados en momentos distintos tras su inserción, además de un glucómetro capilar. Cada participante se realizó cinco glucemias capilares al día durante 14 días (dos con glucemia por debajo de rango, dos por encima de rango y una en rango), alcanzando así 70 lecturas por paciente: 700 valores en la muestra total. Posteriormente, calculamos el coeficiente de correlación intraclase para las lecturas por debajo, por encima y en rango, así como el coeficiente kappa para analizar la capacidad de identificar hipoglucemia.

Resultados. En situación de normo- e hiperglucemia, los coeficientes de correlación intraclase (CCI) fueron 0,91 y 0,87, respectivamente. En hipoglucemia, el CCI obtenido fue de 0,3, aunque la capacidad de diagnosticar hipoglucemia cualitativamente incrementó hasta el 0,6.

Conclusiones. El tiempo que transcurre desde la inserción del dispositivo hasta su activación no parece influir en la precisión de las lecturas. Los sensores guardan una excelente correlación con las glucemias capilares en glucemias en rango y por encima de él, mientras que, en hipoglucemia, no

Correspondencia:

Alfonso María Lechuga-Sancho, Pediatría,
Hospital Universitario Puerta del Mar. Facultad de Medicina.
Universidad de Cádiz. Instituto de Investigación e
Innovación Biomédica de Cádiz, Cádiz, Cádiz, España
E-mail: alfonso.lechuga@uca.es

son fiables. La utilidad de los sensores en hipoglucemia es la detección de esta en sí, más que su cuantificación.

Palabras clave: *Diabetes mellitus de tipo 1, Glucemia capilar, Monitorización continua de glucosa, Monitorización flash de glucemia, Concordancia, Correlación*

Abstract

Introduction. Capillary blood glucose is an essential parameter in the daily management of type 1 diabetes mellitus. The advancement of technologies has led to the appearance of new devices on the market that allow immediate calculation of glucose in interstitial fluid, by means of a simpler, painless procedure, and thus no additional effort is required to obtain the values. The use of these devices helps to manage diabetes, but it can generate frustration in relatives and patients if the values obtained do not match those of capillary blood glucose. It has been reported that the FLASH readings in the first 24 hours of use could be less accurate, due to subclinical inflammation induced by its insertion; delaying its activation once inserted could therefore improve its precision.

Objective. To compare the precision of the measurements of the interstitial sensor with capillary glycaemia based on the time elapsed between its insertion and its subsequent activation.

Methodology. A prospective observational study of diagnostic test evaluation in patients between 4 and 14 years old, under follow-up by the Paediatric Endocrinology Unit of the Puerta del Mar University Hospital. Data were obtained simultaneously from 2 different sensors with their corresponding readers, activated at different times after insertion, plus a capillary glucometer. Each participant performed 5 capillary blood glucose readings per day for 14 days (2 with blood glucose below range, 2 above range and 1 in range), amounting to 70 readings per patient: a total of 700 values in the whole sample. Subsequently, we calculated the intraclass correlation coefficient for below, above and in-range readings, as well as the kappa coefficient to analyse the ability to identify hypoglycaemia.

Results. In normal and hyperglycaemic conditions, the ICC obtained were 0.91 and 0.87, respectively. In hypoglycaemia, the ICC obtained was 0.3, although the ability to diagnose hypoglycaemia qualitatively increased to 0.6.

Conclusions. The time elapsed between insertion of the device and its activation does not appear to influence the accuracy of the readings. The sensors

have an excellent correlation with capillary blood glucose in range and above it, whereas in hypoglycaemia, they are not reliable. The usefulness of sensors in hypoglycaemia lies in the detection itself rather than its quantification.

Key Words: *Type 1 diabetes mellitus, Capillary glycaemia, Continuous glucose monitor, Flash glucose monitor, Concordance, Correlation*

Introducción

La diabetes mellitus es una entidad frecuente en la población pediátrica. Se estima que cada año alrededor de 96.000 niños menores de 15 años desarrollan diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) en todo el mundo ⁽¹⁾. Según datos de la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), la incidencia de DM1 ha aumentado un 4,36% entre 1995 y 2010 ⁽²⁾.

El desarrollo de complicaciones agudas y crónicas en la DM1 depende fundamentalmente del control metabólico. El estudio de The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT) demostró que un manejo intensivo de la DM1 se asocia a una disminución en las cifras medias de glucosa sanguínea y de hemoglobina glucosilada (HbA1c), reduciendo el riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares ⁽³⁾. Recientemente, se ha podido comprobar que el descenso en la cifra de HbA1c no se asocia necesariamente con un incremento del riesgo de hipoglucemias ^(4,5). Teniendo en cuenta todos estos aspectos, tanto la ISPAD como la American Diabetes Association (ADA), han revisado los objetivos de manejo de la diabetes específicos para la población pediátrica ^(6,7) (Tabla 1).

El conocimiento preciso de la glucemia es básico en el control metabólico y para la toma de decisiones en la vida diaria del paciente con DM1. Para ello, contamos con diversos métodos de medida. Por un lado, encontramos los clásicos reflectómetros que determinan la glucosa en sangre capilar en un momento concreto y, por otro lado, encontramos los sistemas de monitorización continua de glucosa que la determinan en el líquido intersticial ⁽⁶⁾. Estos sistemas pueden monitorizar la glucosa en tiempo real haciendo mediciones en intervalos de minutos o de forma intermitente, tras pasar el lector por el sensor, proporcionando un valor puntual, los valores gráficos de las ocho horas previas y la tendencia en los próximos 15 minutos ⁽⁶⁾. Estos últimos sistemas, conocidos como sistemas flash, son financiados por la mayor parte de los sistemas autonómicos de salud españoles.

Respecto a la relación entre la glucosa sanguínea y la glucosa en el líquido intersticial, encontramos

Tabla 1. Recomendaciones de control glucémico según la ADA y la ISPAD.

Objetivos de control glucémico		
Parámetro	ISPAD	ADA
HbA1c	< 7%	< 7,5%
Glucemia preprandial	70-130 mg/dL	90-130 mg/dL
Glucemia posprandial	90-180 mg/dL	–
Glucemia al acostarse	80-140 mg/dL	90-150 mg/dL

ADA: American Diabetes Association; HbA1c: hemoglobina glucosilada;
ISPAD: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes.

que hay un decalaje temporal entre ambas⁽⁶⁾. Generalmente, la glucosa en el líquido intersticial se encuentra retrasada respecto a la glucosa sanguínea unos 5-25 minutos, y esto se debe al paso de glucosa entre los dos compartimentos y, además, a los efectos locales de la implantación del sensor⁽⁶⁾. Estos últimos son transitorios y desaparecen en pocas horas.

La precisión de los sensores se evalúa por su valor MARD (*Mean Absolute Relative Difference*). El valor MARD es la media de las diferencias entre el valor medido (sensor) y el valor de referencia (glucómetro), y se expresa mediante porcentajes, de tal forma que, cuanto más bajo sea el valor MARD, mayor precisión presenta el dispositivo estudiado⁽⁹⁾. Según la ISPAD, un valor MARD < 10% refleja una buena precisión del sensor respecto al método considerado de referencia (glucómetro)⁽¹⁰⁾.

Teniendo en cuenta lo anterior, nos propusimos investigar si retrasar la activación del sensor mejora la precisión de este, al evitar el periodo de inflamación subclínica inducida por la inserción del dispositivo. Nuestro objetivo principal es comparar la precisión de las medidas del sensor intersticial con las glucemias capilares en función del tiempo entre su inserción y su ulterior activación (activándolo una hora tras su inserción –siguiendo las recomendaciones del fabricante– o activándolo a las 12 horas tras su inserción).

Pacientes y métodos

Realizamos un estudio unicéntrico, observacional y prospectivo de evaluación de prueba diagnóstica. Reclutamos secuencialmente a pacientes de ambos sexos, con DM1 y edades comprendidas entre los 4 y los 14 años, que quisieran voluntariamente participar. No se ofreció participar a quienes tenían niveles de HbA1c > 9% y/o hipoglucemias graves en los tres meses previos, o con comorbilidades, o

una evolución de la diabetes menor de nueve meses, o alergia cutánea a acrilatos.

Entre las variables recogidas encontramos variables clínicas, antropométricas, de laboratorio y de manejo de la diabetes. Como variables clínicas, registramos el tiempo de evolución de la enfermedad, expresado en años transcurridos desde el inicio diabético hasta la fecha de exploración; la HbA1c determinada en la última visita previa a la fecha de realización del estudio y expresada en porcentajes; el tipo de terapia insulínica (infusión continua de insulina subcutánea o múltiples dosis de insulina); la dosis total diaria de insulina en relación con el peso del paciente, expresada en UI/kg/día; la presencia de “reserva pancreática”, definida como un péptido C en hiperglucemia superior a 0,04 ng/ml en una muestra venosa extraída dentro de los 12 meses previos al inicio del estudio y el estudio de autoinmunidad, siendo positivo o negativo en función de las determinaciones analíticas de anticuerpos. Dentro de las variables antropométricas registramos la edad, el sexo, la talla medida mediante un tallímetro de precisión, modelo Dr. Keller I, fijo a la pared y de tope rígido, con rango de 60 a 225 cm, el peso mediante báscula-impedanciómetro bipolo Tanita modelo TBF 300A y el desarrollo puberal de acuerdo con los estadios de Tanner. Las variables de laboratorio son las determinaciones solicitadas dentro del control anual protocolizado para el seguimiento de pacientes con DM1, incluyendo la 25OH-vitamina D. Finalmente, registramos como variables de manejo de la diabetes los valores de glucosa obtenidos a partir de los sensores de glucosa intersticial y el glucómetro capilar, todos ellos medidos simultáneamente y en mg/dL (por defecto).

Para la recogida de los datos de manejo de la diabetes, a cada uno de los participantes del estudio, se le suministraron dos lectores Free-Style Libre, versión 2.0 (Abbott®) (lector rojo, y lector azul), dos sensores Flash Free-Style (con idéntico código de color) y un glucómetro capilar modelo Contour

Next® con 100 tiras reactivas de glucemia capilar compatibles.

En el día 0, a las 21:00 horas, antes de la ingesta correspondiente a la cena y en normoglucemia (80-140 mg/dL) estable, se colocó, según las indicaciones del fabricante, el sensor rojo en el brazo izquierdo. En el día 1, a las 8:00 horas, antes del desayuno y también en normoglucemia (80-140 mg/dL) estable, se colocó el sensor azul en el brazo derecho (Figura 1A). A las 09:00 horas del mismo día 1, antes del desayuno, se activaron simultáneamente los dos sensores (el lector rojo activó el sensor rojo del brazo izquierdo 12 horas después de su inserción –en adelante, sensor 12H– y el lector azul activó el sensor del mismo color en el brazo derecho –en adelante, sensor 1H–) (Figura 1B). A partir de ese momento, de forma simultánea con ambos sensores y con el glucómetro capilar, tomaron una medida en normoglucemia, dos medidas en hipoglucemia y dos medidas en hiperglucemia cada día durante los 14 días que duró el estudio.

Para el análisis de la concordancia entre los valores de glucosa medidos mediante glucómetro, sensor rojo o sensor azul, al tratarse de dos variables cuantitativas, aplicamos el coeficiente de correlación intraclassa (CCI). Posteriormente, aplicaríamos el coeficiente kappa para analizar la capacidad de los dispositivos de identificar cualitativamente las hipoglucemias. Consideramos como lecturas en hipoglucemia las que tenían valores < 70 mg/dL, en normoglucemia, las lecturas entre 70 y 180 mg/dL, y en hiperglucemia, las superiores a 180 mg/dL. Consideramos significativos valores $p \leq 0,05$. El análisis estadístico de los datos se ha realizado con el programa STATA, versión 16.0.

La información referente al estudio se transmitió verbalmente y por escrito, se explicaron los objetivos del estudio y se solicitó a los participantes el consentimiento informado. A todos los participantes se les facilitó un número de teléfono de contacto con el

que tener contacto inmediato tanto con la educadora de diabetes como con los facultativos participantes y promotores del estudio. El protocolo del estudio fue sometido a la evaluación del comité de ética e investigación de nuestro centro, y fue autorizado.

Resultados

Participaron un total de 10 pacientes (siete niñas y tres niños) con una mediana de edad de 10,75 años (6,08-12,58). La mitad eran prepuberales y la otra mitad puberales en distinta etapa. El tiempo de evolución de la diabetes era de cuatro años, y la HbA1c, del 7,1% en el momento del inicio. Seis de los 10 pacientes tenían terapia mediante infusión continua de insulina subcutánea, mientras que los cuatro restantes mediante múltiples dosis de insulina. La reserva pancreática se constató como positiva en cuatro de los 10 participantes, aunque en uno de ellos no fue posible determinarla. El perfil tiroideo y los niveles de factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1 eran normales por edad y sexo en todos los participantes. Todos los pacientes tenían, además, cifras de 25(OH)-vitamina D superiores a 20 mg/dL (rango: 22-39,7). Dos pacientes tenían anticuerpos antitiroperoxidasa positivos y tres, antitransglutaminasa. Las características clínicas, bioquímicas y de manejo de la diabetes se muestran en la Tabla 2.

Cada participante aportó 5 glucemias capilares diarias, con lectura simultánea de ambos sensores, durante los 14 días de vida útil de los sensores. De estas cinco glucemias diarias, dos se registraron con glucemias intersticiales < 70 mg/dL, otras dos con glucemias intersticiales > 180 mg/dL, y una con glucemia intersticial en rango objetivo (70-180 mg/dL). Alcanzamos, de este modo, un total de 2.100 lecturas, 700 por dispositivo; 280 de ellas por debajo de rango, 140 en rango y otras 280 por encima de rango. De las 280 por debajo de rango, tuvimos que desestimar 58, por haber sido registradas

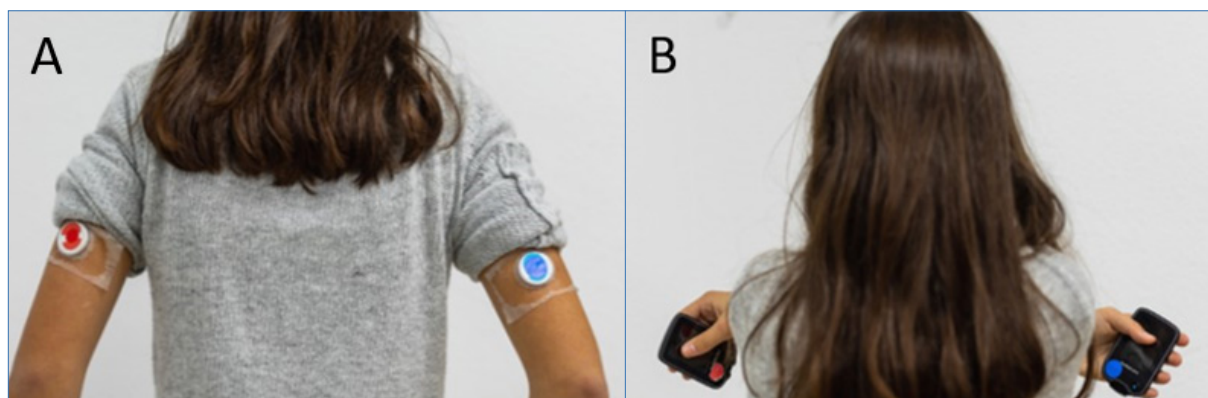


Figura 1. Inserción y activación simultánea. Una de las participantes muestra (A) ambos sensores en cada brazo y (B) su activación/lectura simultánea.

como “Low” en lugar de hacerlo con un valor numérico.

Analizamos inicialmente el CCI entre el glucómetro y cada uno de los sensores, y entre ambos sensores entre sí, teniendo en cuenta el global de las lecturas a lo largo de los 14 días de duración de los dispositivos flash. Todos los contrastes mostraron unos CCI

> 0,95 ($p < 0,05$) (Tabla 3). Las gráficas de correlación estratificadas por días de seguimiento corroboran de manera gráfica esa buena correlación a lo largo de la vida útil de los dispositivos (Figura 2).

Posteriormente, nos propusimos analizar el CCI en función de si se trataba de lecturas en hipo-, normo- o hiperglucemia. Tanto en normo- como en hiper-

Tabla 2. Descriptivo de variables clínicas, bioquímicas y de control glucémico.

VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS		
SEXO	Mujer (n)	7
	Hombre (n)	3
EDAD (años)		10,75 (6,08-12,58)
TALLA (Z-Score)		-0,24 DE
PESO (Z-Score)		+0,03 DE
IMC (Z-Score)		+1,01 DE
VARIABLES CLÍNICAS		
TIEMPO DE EVOLUCIÓN (años)		4 (0,75-11)
GLUCEMIAS (mg/dL)		173,5 (106-249)
HbA1c (%)		7,1 (5,6-7,8)
DTI (UI/kg/día)		0,7 (0,32-1,29)
TIPO DE TERAPIA	ISCI –	6
	MDI –	4
VARIABLES DE LABORATORIO		
PERFIL TIROIDEO	T ₄ libre (ng/dL)	1,02 (0,86-1,47)
	TSH (microUI/mL)	2,3 (0,8-9,5)
PERFIL LIPÍDICO	Colesterol Total (mg/dL)	183 (144-201)
	LDL (mg/dL)	95,5 (63-120)
	HDL (mg/dL)	66,5 (47-93)
	Triglicéridos (mg/dL)	47 (39-73)
IGF-1 (ng/mL)		211,2 (52-578)
VITAMINA D [25(OH)D] (ng/mL)		26,1 (22-39,7)
PERFIL LIPÍDICO	SÍ (n)	5 (anti-TPO 2; anti-TTG 3)
	NO (n)	5

anti-TPO: antitiroperoxidasa; anti-TTG: antitransglutaminasa; DE: desviación estándar; DTI: dosis total diaria de insulina; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1; ISCI: infusión continua de insulina subcutánea; LDL: lipoproteínas de baja densidad; MDI: mediante múltiples dosis de insulina; T₄: tiroxina; TSH: tiotropina. Se muestran los datos expresados en forma de mediana (Mínimo-máximo), o de frecuencia (n).

Tabla 3. CCI global entre sensores y glucómetro.

MEDIDORES COMPARADOS	CCI (IC 95%) [p]
12H-CAPILAR	0,9700645 (0,9649891-0,9743985) [$p < 0,05$]
1H-CAPILAR	0,9700092 (0,9650757-0,9743879) [$p < 0,05$]
12H-1H	0,9861831 (0,9835659-0,9883505) [$p < 0,05$]

Análisis global del CCI entre el glucómetro y los dispositivos flash, y de estos entre sí. CCI: coeficiente de correlación intraclase; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

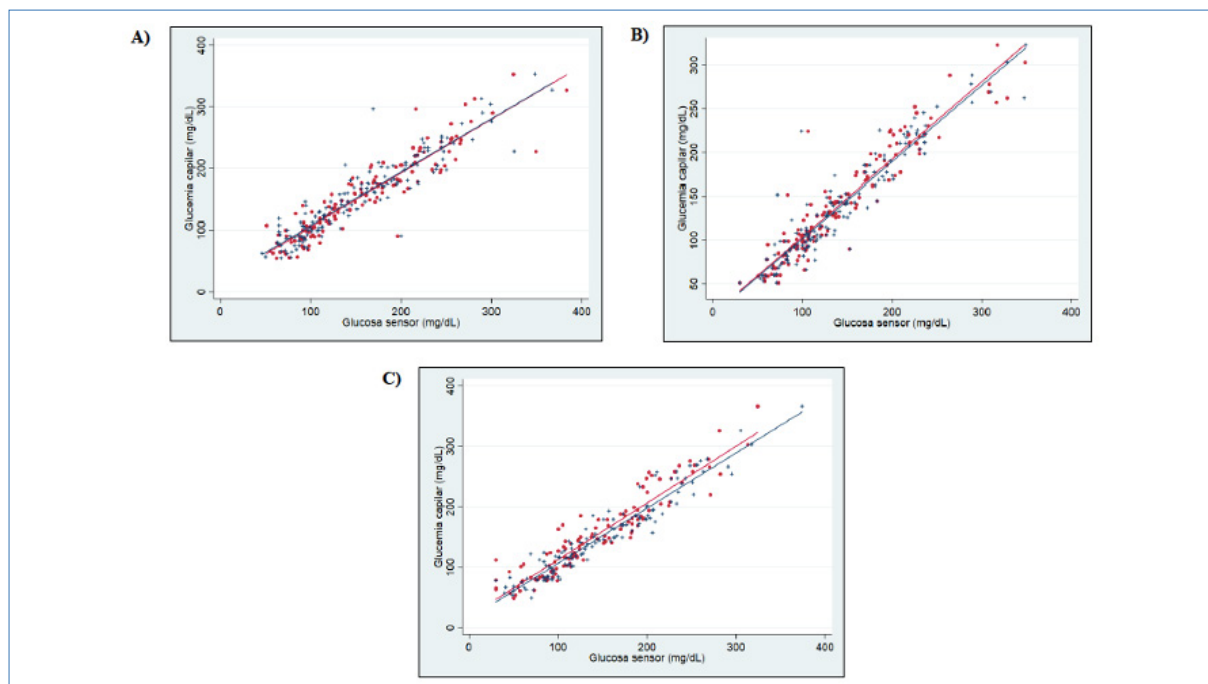


Figura 2. Análisis de Correlación Global de los dispositivos. A) Correlación entre ambos dispositivos y la glucemia capilar en los días 1-3 de la inserción. B) Correlación entre ambos dispositivos y la glucemia capilar en los días 6-8 de la inserción. C) Correlación entre ambos dispositivos y la glucemia capilar en los días 12-14 de la inserción. Se ha dividido de esta forma para obtener una mejor visualización de los tiempos tardíos o cercanos al final de la vida media de los dispositivos. Los puntos y la línea roja muestran los resultados del sensor 12H, y los azules, del sensor 1H.

glucemia, encontramos también una elevada concordancia de ambos sensores con el glucómetro independientemente de su momento de activación, ya que los valores del CCI son cercanos a 1 ($p < 0,05$) (Tabla 4 y Figuras 3 y 4). Por el contrario, en caso de las lecturas en hipoglucemia (glucemias < 70 mg/dL), la concordancia entre la glucosa intersticial medida por los sensores y la glucemia capilar resultó ser baja (CCI = 0,3). Además, el intervalo de confianza incluye el valor nulo, por lo que no podemos asumir que sea significación estadística (Tabla 4 y Figura 5).

Como la correlación en caso de diagnóstico cuantitativo era baja para los valores obtenidos en hipoglucemia, para ver si los sensores son fiables en diagnosticarla o no (diagnóstico cualitativo) independientemente de la cuantificación, decidimos analizar estos valores mediante una prueba de concordancia cualitativa, el índice kappa. En este sentido, observamos unos resultados que informan de una concordancia “moderada-buena” entre el glucómetro capilar con cada uno de los sensores, ya que el valor kappa es de 0,6 en ambos casos (Tabla 5).

Tabla 4. CCI en función del rango de glucemia.

CONTRASTES		CCI (IC 95%) [p]
NORMOGLUCEMIA	12H-CAPILAR	0,9135041 (0,8950044-0,9287269) [$p < 0,05$]
	1H-CAPILAR	0,9138742 (0,895596-0,9289524) [$p < 0,05$]
HIPERGLUCEMIA	12H-CAPILAR	0,8728206 (0,8297084-0,9050272) [$p < 0,05$]
	1H-CAPILAR	0,8788129 (0,8376486-0,9095368) [$p < 0,05$]
HIPOGLUCEMIA	12H-CAPILAR	0,309456 (-0,2942003-0,6302809) [$p > 0,05$]
	1H-CAPILAR	0,326538 (-0,2626541-0,6394977) [$p > 0,05$]

Análisis global del CCI entre el glucómetro y los dispositivos flash, y de estos entre sí. CCI: coeficiente de correlación intraclase; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

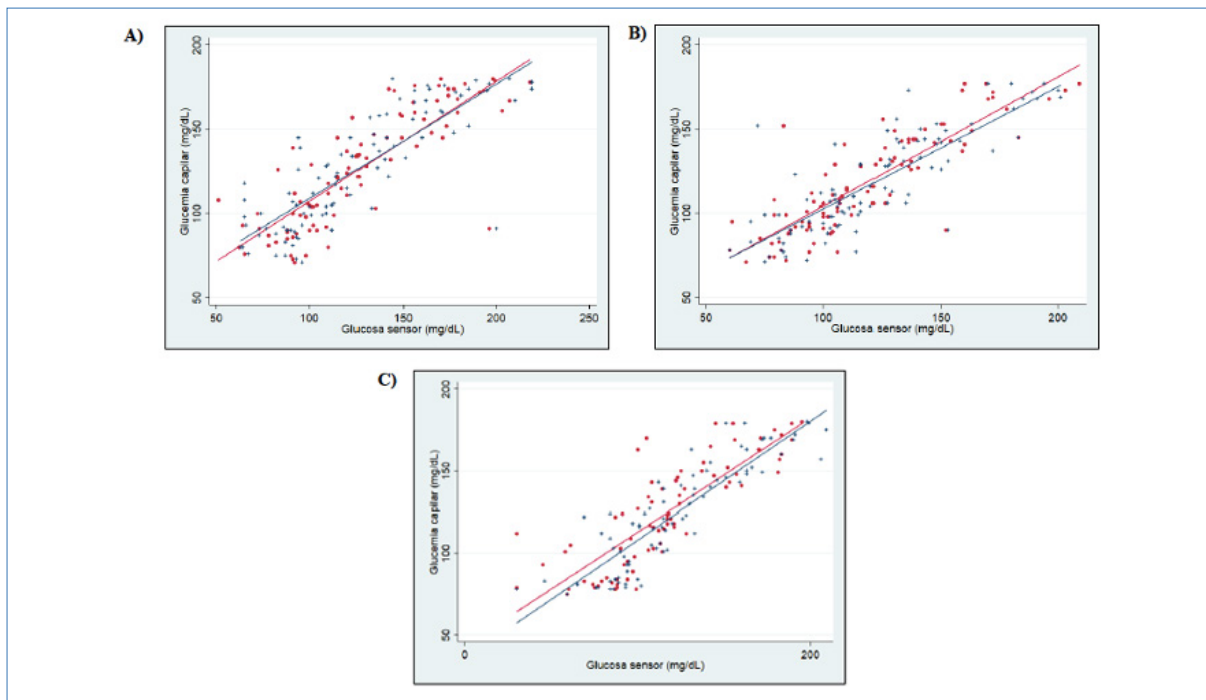


Figura 3. Análisis de correlación de los dispositivos en situaciones de normoglucemia. A) Correlación entre ambos dispositivos y la glucemia capilar en los días 1-3 de la inserción. B) Correlación entre ambos dispositivos y la glucemia capilar en los días 6-8 de la inserción. C) Correlación entre ambos dispositivos y la glucemia capilar en los días 12-14 de la inserción. Los puntos y la línea roja muestran los resultados del sensor 12H, y los azules, del sensor 1H.

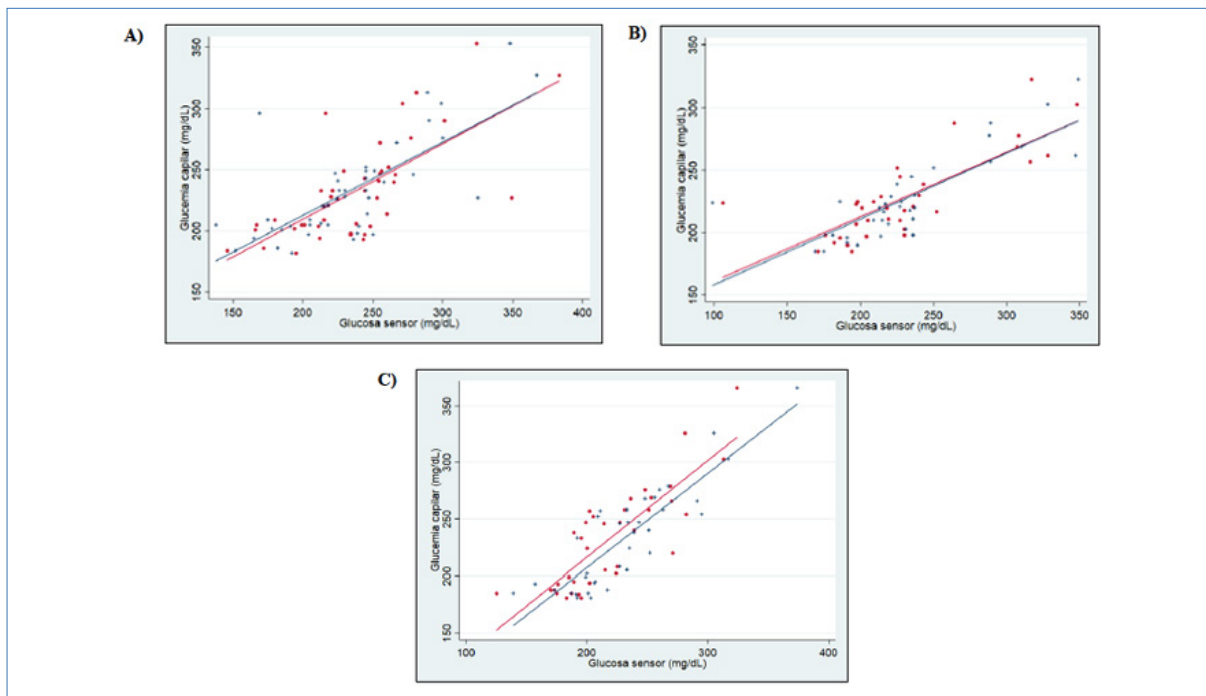


Figura 4. Análisis de correlación de los dispositivos en situaciones de hiperglucemia. A) Correlación entre ambos dispositivos y la glucemia capilar en los días 1-3 de la inserción. B) Correlación entre ambos dispositivos y la glucemia capilar en los días 6-8 de la inserción. C) Correlación entre ambos dispositivos y la glucemia capilar en los días 12-14 de la inserción. Los puntos y la línea roja muestran los resultados del sensor 12H, y los azules, del sensor 1H.

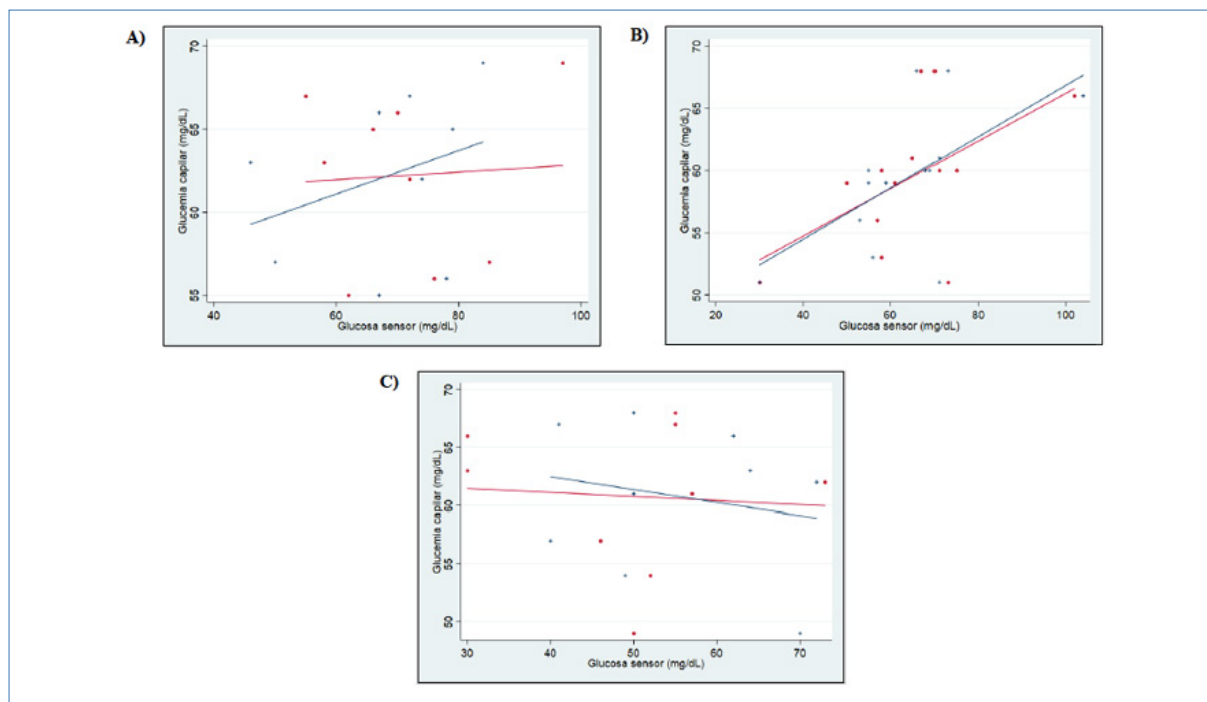


Figura 5. Análisis de correlación de los dispositivos en situaciones de hipoglucemia. A) Correlación entre ambos dispositivos y la glucemia capilar en los días 1-3 de la inserción. B) Correlación entre ambos dispositivos y la glucemia capilar en los días 6-8 de la inserción. C) Correlación entre ambos dispositivos y la glucemia capilar en los días 12-14 de la inserción. Los puntos y la línea roja muestran los resultados del sensor 12H, y los azules, del sensor 1H.

Tabla 5. Concordancia cualitativa en hipoglucemia.

VARIABLES	KAPPA (IC 95%) (p)
12H-CAPILAR	0,6335 (0,5145-0,7526) (p < 0,05)
1H-CAPILAR	0,5939 (0,4700-0,7178) (p < 0,05)

Coeficientes kappa calculados para la evaluación de la concordancia cualitativa entre dispositivos en situación de hipoglucemia.

Discusión

La glucemia capilar sigue siendo el método de referencia para conocer las cifras de glucosa en el control diario de la DM1 (11), si bien presenta la limitación de proporcionar únicamente un valor puntual de glucemia capilar sin aportar información sobre su tendencia, y no permite analizar adecuadamente la variabilidad glucémica a lo largo del día o los episodios de hipo- e hiperglucemia (5,11-13). Por otro lado, se trata de un método cruento y doloroso que genera disconfort (5,12) y que, por lo tanto, puede conllevar una disminución de su uso. Los monitores continuos de glucosa minimizan el disconfort y proporcionan los niveles de glucosa intersticial de manera continuada en el tiempo, indicando así su tendencia temporal y recolectando datos a lo largo de las 24 horas del día, lo que permite analizar variabilidad glucémica y el tiempo que un paciente pasa

en hipo-, normo- e hiperglucemia, así como otros muchos parámetros de manejo de la diabetes. Los monitores intermitentes, o sistemas flash, también registran continuamente, pero solo muestran los datos cuando el paciente o una tercera persona los “consulta” con un “lector”. Estos últimos tienen la ventaja de no precisar calibración, lo que minimiza los procedimientos invasivos (11-13), y de limitar la necesidad de punción capilar a situaciones concretas, como hipoglucemias, cambios rápidos en las cifras de glucosa o síntomas discordantes (11-12). El empleo de MCG mejora el manejo de la diabetes disminuyendo la variabilidad glucémica, aumentando el tiempo de glucosa en rango, disminuyendo el tiempo en hipoglucemia y mejorando la HbA1c (11-15); además, mejora la calidad de vida de los pacientes y la satisfacción de familiares y cuidadores (12-14).

Aunque los sistemas de monitorización intermitente presenten una precisión aceptable con un valor MARD que oscila entre el 11 y el 14%^(11,12,14), el hecho de que los valores de glucosa intersticial se modifiquen de forma más tardía que la glucemia capilar puede llevar a que exista disparidad entre ellos, generando desconfianza por parte de los pacientes y sus familiares e impidiendo una actuación rápida acorde con los valores que se han obtenido. Por otro lado, como explicamos anteriormente, la reacción inflamatoria subclínica que se produce localmente tras la inserción del dispositivo puede alterar los valores obtenidos por este durante las primeras horas de funcionamiento de estos sistemas⁽⁸⁾, y esto es lo que hemos querido comprobar de una forma muy global con nuestro estudio.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en un primer análisis global, tanto el dispositivo activado a la hora de su inserción como el activado a las 12 horas han mostrado una correlación muy buena con la glucemia capilar, con un CCI muy próximo a 1. Esto nos indica que, si bien el efecto modificador de la respuesta inflamatoria puede darse en los primeros momentos, su impacto en la variabilidad de resultados al comparar los dispositivos con el glucómetro es mínimo o casi inapreciable durante toda la vida útil del instrumento. Además, el subanálisis de dicha correlación en los primeros días tras la inserción con respecto a los días intermedios o los últimos días de vida útil de los dispositivos no ha arrojado diferencias clínicamente relevantes en contraste con lo previamente reportado por otros autores⁽¹⁶⁾, pero de acuerdo con otros estudios anteriores⁽¹⁷⁾.

En nuestro estudio, tanto en situación de normoglicemia como de hiperglicemia, los valores del CCI obtenidos reflejan una discreta caída respecto a los valores globales que obtuvimos en primer lugar, pero muestran en ambos casos un CCI > 0,8 con la glucemia capilar.

Finalmente, sabemos que la situación más preocupante tanto para el paciente con DM1 como para su familia (sobre todo en el caso de pacientes pediátricos) es la hipoglucemia, ya que requiere una actuación urgente para evitar consecuencias potencialmente graves. Sin embargo, la concordancia entre sensores y glucómetro con glucemias < 70 mg/dL es muy pobre, y clínicamente inaceptable, por lo que nuestros datos apoyan la recomendación de comprobar toda hipoglucemia con una lectura en capilar.

Estos datos coinciden con los de otros estudios, como el de Moser et al., que en 2019 demostraron con un ensayo clínico, que, durante una alta tasa de flujo plasmático de glucosa, el rendimiento de los sistemas de monitorización continua de gluco-

sa (como los sistemas flash) se ve francamente mermado. Concluyen con el hecho de que estos dispositivos no son suficientemente precisos durante la hipoglucemia, haciendo necesaria su confirmación mediante la medición de la glucemia capilar⁽¹⁸⁾.

En cualquier caso, lo clínicamente relevante no es tanto cuantificar las cifras de glucemia durante una hipoglucemia, sino identificarla, para poder actuar en consecuencia. En este sentido, nuestros datos indican que la capacidad de los dispositivos para identificar la hipoglucemia sí es aceptable, aunque debemos interpretar sus resultados de forma cautelosa, puesto que el ensayo no era "ciego". Los participantes veían las lecturas de los dispositivos, y se les indicó que, en caso de ver glucemias rápidamente en descenso, actuasen para evitar en la medida de lo posible las hipoglucemias, por lo que, teniendo en cuenta el decalaje temporal entre el valor de la glucosa en capilar y en el líquido intersticial, el valor del índice kappa está negativamente artefactado, y podría, de hecho, ser mayor.

Al no tratarse de una comparación entre pacientes, sino entre lecturas procedentes de distintos dispositivos, el tamaño muestral total sería de 2.100 lecturas ($n = 700$ por dispositivo – 70 por dispositivo y paciente). La estimación del número necesario de sujetos diferentes de los que obtener dichos valores para que un estudio de correlación intraclass sea adecuado varía en función del número de valores por cada sujeto (en nuestro caso, 70), del riesgo alfa que se asume (en nuestro caso, 0,05) y del valor estimado del CCI, que en nuestro caso ha oscilado entre 0,8 y 0,9. Para estas condiciones, se propone un número de sujetos de dos, tamaño que supera ampliamente nuestra muestra⁽¹⁹⁾.

De acuerdo con los resultados, no podemos afirmar que el retrasar la activación del sensor una vez insertado más allá de lo recomendado por el fabricante mejore el rendimiento de los sensores.

Conclusiones

Según nuestros datos, el retrasar 12 horas la activación del sensor no afecta a la concordancia de sus datos con la glucemia capilar ni a la capacidad para detectar hipoglucemias. El dispositivo flash obtuvo una buena concordancia con el glucómetro capilar a lo largo de su vida útil, independientemente de que se activasen siguiendo la recomendación del fabricante o retrasándolo 12 horas. La concordancia empeora con glucemias < 70 mg/dL, aunque sigue siendo útil para identificar cualitativamente la existencia de hipoglucemia.

Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento a los familiares y a los participantes del estudio, que, durante 14 días "intensivos", colaboraron de manera ejemplar con el desarrollo del estudio. A ellos nos debemos y para ellos trabajamos.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias bibliográficas

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 8 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017.
2. Gong C, Meng X, Saenger P, Dongning W, Bingyan C, Di W, et al. Trends in the incidence of childhood type 1 diabetes mellitus in Beijing based on hospitalization data from 1995 to 2010. *Horm Res Paediatr* 2013; 80: 328-334.
3. The DCCT Research Group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. *Diabetes Care* 1987; 10: 1-19.
4. Karges B, Rosenbauer J, Kapellen T, Wagner VM, Schober E, Karges W, et al. Hemoglobin A1c Levels and risk of severe hypoglycemia in children and young adults with type 1 diabetes from Germany and Austria: a trend analysis in a cohort of 37,539 patients between 1995 and 2012. Lehman R, editor. *PLoS Med* 2014; 11: e1001742.
5. Chetty VT, Almulla A, Oduyungbo A, Thabane L. The effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) versus intermittent whole blood finger-stick glucose monitoring (SBGM) on hemoglobin A1c (HBA1c) levels in type I diabetic patients: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81: 79-87.
6. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; 19: 105-114.
7. American Diabetes Association. Children and adolescents: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; 42 (Suppl. 1): S148-164.
8. Scuffi C. Diabetes management blood glucose monitoring. *Eur Endocrinol* 2014; 10: 36-42.
9. Villena Gonzales W, Mobashsher A, Abbosh A. The progress of glucose monitoring—a review of invasive to minimally and non-invasive techniques, devices and sensors. *Sensors* 2019; 19: 800.
10. Kovatchev BP, Patek SD, Ortiz EA, Breton MD. Assessing sensor accuracy for non-adjunct use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17: 177-186.
11. Sherr JL, Tauschmann M, Battelino T, de Bock M, Forlenza G, Roman R, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes technologies. *Pediatr Diabetes* 2018; 19: 302-325.
12. Mancini G, Berioli M, Santi E, Rogari F, Toni G, Tascini G, et al. Flash glucose monitoring: a review of the literature with a special focus on type 1 diabetes. *Nutrients* 2018; 10: 992.
13. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2017; 40: 1631-1640.
14. Nevo-Shenker M, Phillip M, Nimri R, Shalitin S. Type 1 diabetes mellitus management in young children: implementation of current technologies. *Pediatr Res* 2020; 87: 624-9.
15. Maiorino MI, Signoriello S, Maio A, Chiodini P, Bellastella G, Scappaticcio L, et al. Effects of continuous glucose monitoring on metrics of glycemic control in diabetes: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2020; 43: 1146-1156.
16. Freckmann G, Pleus S, Schlüter S, Heinemann L. Comment on "The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System" by Bailey et al. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18: 334-335.
17. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The performance and usability of a fac-

- tory-calibrated flash glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17: 787-794.
18. Moser O, Eckstein ML, McCarthy O, Deere R, Pitt J, Williams DM, et al. Performance of the freestyle libre flash glucose monitoring (flash GM) system in individuals with type 1 diabetes: A secondary outcome analysis of a randomized crossover trial. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 2505-2512.
19. Bujang MA, Baharum N. A simplified guide to determination of sample size requirements for estimating the value of intraclass correlation coefficient: a review. *Arch Orofac Sci* 2017; 12: 1-11.