

**“ANÁLISIS DEL PERFIL GLUCOMÉTRICO DE PACIENTES CON
MONITORIZACIÓN INTERMITENTE DE GLUCOSA Y
EVOLUCIÓN DEL CONTROL METABÓLICO TRAS SU
INSTAURACIÓN”**

"ANALYSIS OF THE GLYCEMIC PROFILE IN PATIENTS WITH INTERMITTENT
GLUCOSE MONITORING AND THE EVOLUTION OF METABOLIC CONTROL
FOLLOWING ITS IMPLEMENTATION"

Alumna

Paola Hernández Toledo

Tutores

Dra. Judith López Fernández

Dr. José Gregorio Oliva García

TRABAJO FIN DE GRADO
JUNIO 2023

**Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría.
Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario de Canarias.**

ÍNDICE

1. Índice de abreviaturas	3
2. Resumen/Abstract	4
3. Introducción	6
4. Hipótesis y Objetivos	12
<i>4.1. Hipótesis</i>	12
<i>4.2. Objetivo principal</i>	12
<i>4.3. Objetivos secundarios</i>	12
5. Pacientes y Métodos	13
<i>5.1. Diseño del estudio</i>	13
<i>5.2. Sujetos del estudio</i>	13
<i>5.3. Variables del estudio</i>	13
<i>5.4. Recogida de datos</i>	14
<i>5.5. Análisis estadístico de los datos</i>	14
6. Resultados	16
<i>6.1. Análisis descriptivo de las características basales de la muestra</i>	<i>16</i>
<i>6.2. Análisis descriptivo de las variables categóricas</i>	<i>16</i>
<i>6.2.1. Variables continuas</i>	16
<i>6.2.2. Distribución por sexo</i>	17
<i>6.2.3. Cumplimientos de objetivos de valores glucométricos</i>	17
<i>6.2.4. Probabilidad de hipoglucemia</i>	18
<i>6.3. Análisis multivariable</i>	<i>19</i>
<i>6.3.1. Evolución de variables analíticas tras instauración de MFG</i>	19
<i>6.3.2. Potenciales factores predictores de buen control glucométrico</i>	21
<i>6.3.3. Potenciales factores predictores de hipoglucemia</i>	24
<i>6.3.4. Relación GMI-HbA1c</i>	26
7. Discusión	27
8. Limitaciones	30
9. Conclusiones	31
10. Aprendizaje obtenido del trabajo	33
11. Bibliografía	34

1. Índice de abreviaturas

AMGC	Automonitorización intensiva de Glucemia Capilar
BCP	Buena Práctica Clínica
BICI	Bomba de infusión cutánea de insulina
CV	Coefficiente de Variación
DM	Diabetes mellitus
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
EMEA	Europa, Oriente medio (Middle East) y África
ET	Educación terapéutica
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
FSL	FreeStyle Libre
GMI	Indicador de Gestión de Glucosa
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HUC	Hospital Universitario de Canarias
IMC	Índice de Masa Corporal
ISCI	Sistema de infusión cutánea de insulina
MDI	Múltiples dosis de insulina
MFG	Monitorización tipo flash o intermitente de glucemia
SCS	Servicio Canario de Salud
SMCG	Sistema de Monitorización Continua de Glucosa
TAR	Tiempo por encima de Rango
TBR	Tiempo bajo rango
TIR	Tiempo en rango
ULL	Universidad de La Laguna

2. Resumen/Abstract

Resumen

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica y muy prevalente. Dadas sus posibles complicaciones agudas y tardías, es imprescindible garantizar un buen manejo terapéutico, logrando niveles adecuados de glucemia. Los nuevos dispositivos de monitorización tipo Flash o intermitente de glucemia (MFG) parecen asociarse a mejor control metabólico, dado que facilitan a los pacientes anticiparse a las complicaciones agudas, como son las hipo e hiperglucemias. Además, el dispositivo permite estimar los niveles de HbA1c.

Se ha efectuado un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de los pacientes del Hospital Universitario de Canarias (HUC) portadores de dispositivos MFG (n=797) con la finalidad de analizar el impacto de dicha tecnología en el control glucémico y detectar áreas de mejora, evaluando parámetros glucométricos y analíticos previos y posteriores a la instauración del dispositivo.

En nuestro medio, los sistemas de MFG se han asociado a una mejoría metabólica significativa (reducción de HbA1c de 0,5%), aunque el porcentaje de pacientes que logran un control glucométrico óptimo es bajo (10,2%). Un mejor control metabólico previo y un mayor número de escaneos se asocian a un mayor porcentaje de tiempo en rango. Se ha objetivado una buena correlación entre los valores de HbA1c determinados en la analítica y los estimados por el MFG.

PALABRAS CLAVE: Monitorización glucosa tipo Flash, MFG, Diabetes Mellitus tipo 1, DM1, automonitorización de glucemia capilar.

Abstract

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a chronic and highly prevalent disease. Given its potential acute and long-term complications, ensuring proper therapeutic management to achieve adequate glucose levels is essential. The new Flash or intermittent glucose monitoring (IGM) devices appear to be achieving better metabolic control and enable patients to anticipate acute complications such as hypoglycemia and hyperglycemia. Moreover, the device allows for estimating HbA1c levels.

An observational, descriptive, and retrospective study has been conducted on patients at the University Hospital of the Canary Islands (HUC) who use IGM devices (n=797). The aim of the study was to analyze the impact of this technology on glycemic control and identify areas for improvement, evaluating glucometric and analytical parameters before and after the establishment of the device.

In our setting, IGM devices have been associated with a significant metabolic improvement (0.5% reduction in HbA1c), although the percentage of patients achieving optimal glucometric control is low (10,2%). Better previous metabolic control and a greater number of scans are associated with a higher percentage of time in range. A good correlation has been observed between the HbA1c values determined in the analysis and those estimated by the IGM.

KEY WORDS: Flash Glucose Monitoring, MFG, Type 1 Diabetes Mellitus, DM1, self-monitoring capillary blood glucose.

3. Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que pertenece al grupo de las enfermedades metabólicas y tiene un impacto significativo tanto a nivel social como económico. Se caracteriza por niveles elevados de glucosa en sangre (hiperglucemia) debido a defectos en la producción y/o acción de la insulina ⁽¹⁾.

Esta falta de insulina que causa hiperglucemias puede llevar a complicaciones a nivel ocular, renal, nervioso, cardíaco y vascular, por lo que serán pacientes que requerirán atención médica continua y la implementación de estrategias para reducir los riesgos y complicaciones asociadas a la enfermedad.

La diabetes mellitus se clasifica en cuatro categorías: DM tipo 1, DM tipo 2, diabetes gestacional y diabetes secundaria. La DM tipo 1 (DM1) se caracteriza por la destrucción de las células beta del páncreas, lo que resulta en una deficiencia total de insulina. Su incidencia varía significativamente a nivel mundial, con diferencias de 50 a 100 veces entre diferentes poblaciones. Se observa una mayor frecuencia de esta enfermedad en pacientes con ascendencia del norte de Europa. Durante la infancia, ambos sexos se ven igualmente afectados, pero en los primeros años de la adultez, los hombres tienen una mayor incidencia. En particular, la incidencia de DM1 en niños está aumentando rápidamente en todas las poblaciones, especialmente en menores de 5 años. Estas tendencias sugieren una fuerte influencia ambiental en el desarrollo de DM1, aunque no está bien definida.

Se ha observado que un índice de masa corporal (IMC) elevado se asocia con un diagnóstico de DM1 a una edad más temprana, pero esto solo se aplica a niños que ya tienen algún deterioro en la función de las células beta. Además, un bajo peso al nacer puede acelerar la aparición de DM1, lo que sugiere que el entorno intrauterino puede ser un factor importante en la edad de aparición de la enfermedad ⁽²⁾.

En España, la prevalencia global de la diabetes se estima entre el 12% y el 14%, y tiende a aumentar con la edad, en hombres y en presencia de otros factores de riesgo como hipertensión arterial, niveles elevados de triglicéridos, niveles bajos de colesterol HDL, obesidad abdominal, antecedentes familiares de diabetes de primer y segundo grado, y bajo nivel de educación ⁽³⁾.

La DM se asocia con varias complicaciones agudas, como hipoglucemia (niveles bajos de glucosa en sangre, generalmente por debajo de 70 mg/dl), hiperglucemia (niveles altos de glucosa en sangre, generalmente por encima de 200 mg/dl) y cetoacidosis

(acumulación de cuerpos cetónicos en la sangre debido a la falta de insulina). También puede haber complicaciones a largo plazo, como retinopatía diabética, nefropatía, polineuropatía diabética y complicaciones macrovasculares. Para prevenir la aparición de estas complicaciones, es necesario controlar los niveles de glucosa en sangre. Por lo tanto, resulta crucial aplicar un enfoque temprano e intensivo en el tratamiento con diferentes dosis y tipos de insulina (MDI) y abordar de manera conjunta todos los factores de riesgo cardiovascular (FRCV). Esto tiene como objetivo reducir las complicaciones, disminuir las comorbilidades, prevenir muertes y reducir los costes asociados con la diabetes mellitus (principalmente relacionados con las complicaciones crónicas, como la enfermedad micro y macrovascular, así como las complicaciones agudas como la hipoglucemia e hiperglucemia).

Dado que no existe una cura definitiva viable para la diabetes tipo 1, los pacientes deben realizar frecuentes pruebas de glucosa en sangre capilar y utilizar esos valores para determinar las dosis de insulina necesarias. La auto-monitorización de la glucosa en sangre capilar (AMGS), realizada por el propio paciente, le permite evaluar su respuesta al tratamiento de manera individual, ajustando su terapia nutricional, actividad física y medicación, principalmente insulinas de acción rápida y de acción prolongada. Estos pinchazos en los dedos suelen resultar incómodos y molestos para los pacientes ⁽⁴⁾. Además, estas mediciones solo proporcionan información puntual, lo que dificulta identificar las tendencias y cambios en los niveles de glucosa en sangre a lo largo del tiempo. Asimismo, tiene consecuencias como el desarrollo de cicatrices y formaciones callosas, y pérdida de sensibilidad en la zona. Estos efectos ocasionan que el número de glucemias registradas a lo largo del día se vean reducidos, dando lugar en la mayoría de los casos a un peor control metabólico ⁽⁵⁾.

En los últimos años se han desarrollado sistemas de monitorización continua de glucosa (SMCG) que permiten medir los niveles de glucosa en el fluido intersticial del tejido subcutáneo de forma continua (Figura 1). A diferencia del sistema tradicional de AMGS, la monitorización continua a lo largo del día mediante estos sistemas puede ayudar a prevenir episodios de hipoglucemia y de hiperglucemia ⁽⁶⁾.



Figura 1. Diferencias entre AMGC y MFG.

El sistema de monitorización de glucosa flash FreeStyle Libre® (FSL) es uno de estos dispositivos. Este sistema muestra una buena correlación con los niveles de glucosa en sangre, lo que lo hace adecuado para tomar decisiones terapéuticas en situaciones de estabilidad. Sin embargo, en situaciones en las que los niveles de glucosa cambian rápidamente, los valores de glucosa intersticial pueden diferir de los niveles de glucosa en sangre, con un retraso aproximado de 5-10 minutos en la detección de los cambios.

El uso de estos sistemas de monitorización proporciona una mayor cantidad de información sobre el perfil de glucosa en comparación con las mediciones de glucemia capilar. Se ha demostrado que su uso tiene beneficios en el control metabólico y la calidad de vida en diferentes poblaciones con diabetes mellitus (DM), especialmente en la reducción de episodios de hipoglucemia, sobre todo durante la noche, en pacientes con diabetes tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2)⁽⁷⁾.

En resumen, el dispositivo de monitorización tipo flash de glucosa FreeStyle Libre es un sistema conveniente y fácil de usar que permite a las personas con diabetes monitorear sus niveles de glucosa de manera continua y sin la necesidad de realizar punciones frecuentes en el dedo. Proporciona información sobre los niveles de glucosa actuales, gráficos de tendencias y datos históricos, lo que ayuda a los usuarios a tomar decisiones informadas sobre su tratamiento y de esa forma optimizar su control glucémico.

El dispositivo consta de un sensor, un transmisor y un monitor.

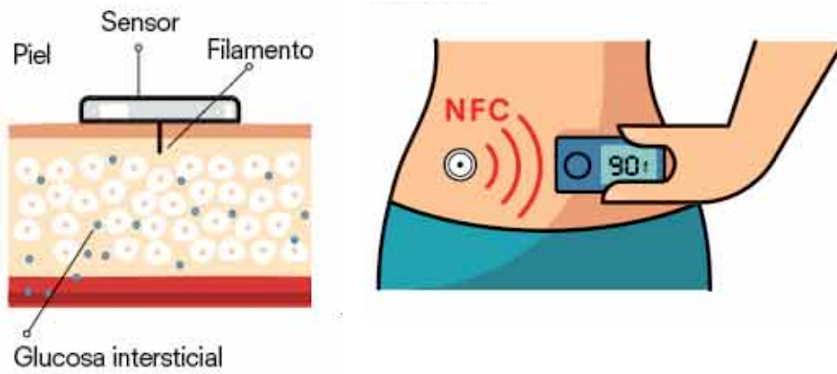


Figura 2. Partes del dispositivo MFG y funcionamiento.

El sensor está constituido por un filamento metálico flexible de pequeño tamaño. Se introduce en el tejido adiposo subcutáneo del brazo para que entre en contacto con el líquido intersticial. El propio paciente realiza la inserción mediante una punción sencilla, utilizando un insertador que introduce una pequeña aguja que se retira después de la inserción, dejando solo el sensor debajo de la piel. El sensor utiliza un método electroquímico de oxidación de la glucosa para medir los niveles de glucosa intersticial. Posee un electrodo que está rodeado por la enzima "glucosa oxidasa".

Cuando la glucosa y el oxígeno del líquido intersticial atraviesan la membrana del sensor y entran en contacto con esta enzima, la glucosa se oxida, generando peróxido de hidrógeno. Posteriormente, este se disocia en hidrógeno, oxígeno y 2 electrones. Estos dos electrones generan una señal eléctrica proporcional al nivel de glucosa en el líquido intersticial, con un rango de lectura que va de 40 a 400 mg/dl. Después de la inserción, se debe esperar un período de calentamiento o "warm-up" durante el cual el sensor no mide los niveles de glucosa debido al daño tisular causado por la inserción.

El transmisor es un dispositivo pequeño que se conecta físicamente al sensor de glucosa. Su función principal es almacenar los datos de glucosa intersticial y enviarlos de forma inalámbrica y en tiempo real a un monitor o receptor.

El monitor recibe los datos de glucosa intersticial obtenidos por el sensor cuando se coloca a una distancia de entre 1 y 4 cm de este. Estos datos se muestran en la pantalla del monitor, lo que permite al usuario visualizar los niveles de glucosa en tiempo real. Igualmente, puede funcionar como un medidor de glucosa en sangre y cetona, mediante el uso de las tiras reactivas apropiadas. Además, existe la opción de utilizar un teléfono móvil con la aplicación FreeStyle Libre para realizar la lectura o escaneo de los valores de glucosa ⁽⁸⁾.

Desde la década de los ochenta, las pruebas de hemoglobina glicosilada se utilizan en la práctica clínica para evaluar el control de la glucosa en pacientes diabéticos. Más recientemente, también se utilizan para diagnosticar la diabetes y la prediabetes. La hemoglobina A1c (HbA1c) se forma cuando la hemoglobina se une a la glucosa de forma no enzimática, y el porcentaje de HbA1c refleja la exposición de la molécula de hemoglobina A a la glucosa a lo largo de la vida de los glóbulos rojos circulantes, que es de aproximadamente 120 días. Por lo tanto, la concentración de HbA1c muestra una relación predecible, no lineal, con las concentraciones promedio de glucosa en sangre durante los tres meses anteriores, aunque la exposición más reciente a la glucosa (4 semanas previas) tiene una contribución relativamente mayor a la glucosilación ⁽²⁾.

Sin embargo, aunque el valor de HbA1c sigue siendo importante, ya no es suficiente y debe ser complementado con las cifras glucémicas a lo largo del día para un mejor ajuste en el tratamiento insulínico. Los MFG proporcionan un mayor número de valores y han dado lugar a nuevos parámetros glucométricos ⁽⁹⁾:

- a. Tiempo en rango (TIR): porcentaje de tiempo donde la glucemia se encuentra entre 70 y 180 mg/dl.
- b. Tiempo bajo rango o en hipoglucemia (TBR): porcentaje de tiempo donde la glucemia es inferior a 70 mg/dl.
- c. Tiempo por encima de rango o en hiperglucemia (TAR): porcentaje de tiempo en el cual la glucemia es superior a 180mg/dl.
- d. Coeficiente de variación (CV): cuantifica la variación diaria de los niveles de glucosa en diferentes momentos del día en relación con el valor promedio. Además, proporciona una evaluación sencilla de la variabilidad glucémica, reflejando el grado de fluctuación en los niveles de glucosa en sangre.

Los parámetros glucémicos actuales tienen la capacidad de estimar la HbA1c y brindan información adicional complementaria a este parámetro. Hasta ahora, la HbA1c era el único parámetro disponible (estático, promedio e insuficiente) para evaluar el control glucémico y establecer objetivos terapéuticos con el fin de retrasar o prevenir complicaciones y mortalidad.

En la actualidad, existen en el mercado MFG precisos, confiables y seguros, que han sido aprobados por diversas agencias gubernamentales como la FDA, EMEA y la Agencia Española del Medicamento, para su uso en la práctica clínica habitual en humanos. Además, las diferentes sociedades científicas han destacado la importancia de utilizar estos dispositivos junto con una educación terapéutica (ET) específica, y su

implementación en las consultas está creciendo rápidamente. Las indicaciones para la instauración del dispositivo son ⁽⁶⁾:

- Episodios frecuentes de hipoglucemia leve en pacientes con DM1 (mayores de 4 años), independientemente del tratamiento utilizado (MDI o ISCI).
- A pesar de una terapia intensiva optimizada, educación diabetológica adecuada y cumplimiento del tratamiento, control metabólico subóptimo en pacientes mayores de 4 años con DM1, en relación a los objetivos individualizados.
- Control metabólico subóptimo (HbA1c >6.5%) en pacientes con DM1 durante el período de gestación.
- Casos específicos en los que existe la coexistencia de alguna de las tres indicaciones principales mencionadas anteriormente.
- Necesidad de mejora en la calidad de vida de los pacientes mayores de 4 años con DM1.

En resumen, en la DM1 es imprescindible el adecuado tratamiento con insulina, ya sea mediante bolígrafos o sistemas de infusión cutánea de insulina (ICSI) / Bomba de infusión cutánea de insulina (BICI), así como un intensivo registro de glucemias a diario.

En comparación con la AMGC, los MFG aportan las siguientes ventajas:

- Disminuyen las molestias y la mala adherencia terapéutica por el número de punciones digitales.
- Proporcionan un registro de las ocho horas anteriores, permitiendo así medir tendencias de glucemia y programar alarmas de aviso ante hiperglucemias o hipoglucemias.
- Permiten estimar el valor de HbA1c y otros parámetros glucométricos como TBR, TIR, TAR y CV.
- Han demostrado la prevención de complicaciones agudas y ser un dispositivo coste-efectivo en nuestro entorno; sin embargo, no está demostrado aun su efecto preventivo a largo plazo.

Los dispositivos MFG son precisos y seguros, y por ello se encuentran autorizados para su uso. La financiación de estos dispositivos exige un proceso para su aprobación que consta de informes, consentimientos y evaluación.

4. Hipótesis y Objetivos

4.1. Hipótesis

La evaluación de los pacientes con diabetes tipo 1 (DM1) que presentan dispositivos de monitorización flash de glucosa (MFG) en nuestro entorno clínico, específicamente en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del HUC, nos proporcionará información para conocer el impacto clínico de dicha tecnología en el control glucémico de nuestros pacientes y detectar áreas en las que se puede mejorar la atención y la indicación clínica de estos dispositivos. Este estudio permitirá iniciar mi proceso de aprendizaje en investigación clínica como estudiante de último curso del Grado en Medicina de la ULL.

4.2. Objetivos principales

- Evaluar el beneficio metabólico que ha aportado la MFG a los pacientes de nuestro entorno en términos de reducción de HbA1c.
- Conocer el grado de consecución de los objetivos de buen control glucométrico en los pacientes de nuestro entorno.

4.3. Objetivos secundarios

- Conocer las características clínicas de los pacientes portadores de MFG en nuestro entorno.
- Detectar posibles variables predictoras de mejor control glucométrico.
- Analizar la relación entre la HbA1c estimada por el MFG y la determinada en Laboratorio.
- Conocer el impacto de la instauración del MFG en la evolución del perfil lipídico y la función renal.

5. Pacientes y Métodos

5.1. Diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

5.2. Sujetos del estudio

Este estudio se realiza sobre una muestra de pacientes con DM1 portadores de MFG del Servicio de Endocrinología del HUC (dispositivos financiados para la rutina clínica por el SCS). Se analizarán los pacientes (n=797) adultos, de ambos sexos, de cualquier raza, con DM1 que cumplen criterios de financiación de estos dispositivos (MFG) por parte del SCS y hayan aceptado llevar estos dispositivos.

5.3. Variables del estudio (principal y secundarias)

Principal:

- Parámetros glucométricos (TIR, TBR, TAR, CV e indicador de gestión de glucosa) de 14 días (19/07/2022 – 02/08/2022).
- HbA1c determinada por Laboratorio previa a la inserción del dispositivo y en el momento de obtención de los datos glucométricos.

Secundarias:

- Sexo
- Edad
- Número de meses de uso del dispositivo
- Número de escaneos diarios
- Porcentaje de uso del dispositivo MFG
- Número de eventos de hipoglucemia (>15 minutos) por día.
- Duración media de las hipoglucemias.
- Niveles de lípidos determinados, de forma rutinaria, por el laboratorio previamente y en el momento de efectuar la descarga de la MFG.
- Niveles de creatinina y cociente albúmina/creatinina determinados, de forma rutinaria, por el laboratorio previamente y en el momento de efectuar la descarga de la MFG.

5.4. Recogida de datos

Los datos se obtuvieron a partir del historial clínico del paciente y sus mediciones de glucosa, recopilados a través de una plataforma informática (www.libreview.com) en la cual han consentido compartir su información. Con el objetivo de preservar la confidencialidad, los datos personales han sido disociados/anonimizados en la base de datos utilizada, en cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica (BPC).

La recopilación y análisis de datos se llevó a cabo durante el año académico 2022-2023, bajo la supervisión de los tutores encargados del estudio y siguiendo las normas de la BPC.

5.5. Análisis estadístico de los datos

En primer lugar, se llevará a cabo un análisis exploratorio de las principales variables mencionadas anteriormente. Para las variables de escala, los resultados se expresarán como media \pm desviación estándar, mientras que para las variables categóricas se presentarán las frecuencias relativas (%).

En segundo lugar, se analizará el impacto de la MFG en mejoría del control metabólico (reducción de HbA1c), utilizando el test estadístico T-Student para muestras relacionadas.

Posteriormente, se examinará el porcentaje de pacientes que cumplen con los estándares de control glucémico óptimos basados en los criterios de consenso internacional ⁽⁹⁾.

Para investigar potenciales variables predictoras de un mejor control glucémico, se dividirá la muestra en dos grupos:

- a. Pacientes con control glucométrico óptimo (cumplimiento de los 4 objetivos de consenso) frente a resto de la muestra.
- b. Pacientes con un tiempo en rango $\geq 70\%$ versus pacientes con un tiempo en rango $< 70\%$.
- c. Pacientes con un tiempo en hipoglucemia $\geq 4\%$ versus pacientes con un tiempo en hipoglucemia $< 4\%$.
- d. Pacientes con tiempo en hiperglucemia $> 25\%$ versus resto de la muestra.
- e. Pacientes con elevada variabilidad glucémica ($CV > 36\%$) versus resto de la muestra.

Se analizarán las diferencias existentes entre los diferentes grupos con el fin de identificar posibles variables asociadas a un mejor control glucémico. Se utilizará la prueba "T de Student" para comparar las medias de las variables continuas y la prueba de la Chi cuadrado de Pearson para estudiar la asociación entre variables categóricas.

Todo el análisis estadístico se realizará utilizando el paquete estadístico SPSS versión 27 en español.

6. Resultados

6.1. Análisis descriptivo de las características basales de la muestra

Se recogieron datos de 795 pacientes (n=795) con una edad media de 42.3 ± 14 años, en seguimiento por el Servicio de Endocrinología del HUC, portadores de MFG (Freestyle Libre 2).

6.2. Análisis descriptivo de las variables categóricas

6.2.1. Variables continuas

a) Meses con el dispositivo:

La media de tiempo desde la instauración del dispositivo fue de $14,6 \pm 18,1$ meses.

b) Parámetros de control glucométrico

	Media	Desviación típica
Tiempo en rango (TIR)	54,23	18,965
Tiempo bajo rango (TBR)	3,43	4,056
Tiempo por encima de rango (TER)	42,34	19,891
Coefficiente de variación (CV)	37,261	8,0258
Uso del sensor (%)	80,75	24,395
Promedio de lecturas	9,90	7,102
GMI (%)	7,5115	0,88394
Glucosa promedio	180,24	44,672
Eventos de hipoglucemias en 14 días (>15 min)	6,16	6,016
Promedio de hipoglucemias diarias	0,439	0,4307
Duración promedio de las hipoglucemias	75,40	54,057

Tabla 1. Parámetros de control glucométrico.

c) Variables analíticas

	Pre-MFG	Post-MFG
HbA1c	$8,13 \pm 1,15$	$7,64 \pm 0,9$
Colesterol total (mg/dl)	$175,1 \pm 37$	$168,3 \pm 38,2$
LDL-c (mg/dl)	$94,7 \pm 31,6$	$88,9 \pm 33,2$
HDL-c (mg/dl)	$59,1 \pm 16,9$	$58,9 \pm 16,8$
Triglicéridos (mg/dl)	$104 \pm 49,5$	$110,7 \pm 52,4$
Creatinina (mg/dl)	$0,88 \pm 0,39$	$0,91 \pm 0,55$
Cociente alb/Cr (mg/g)	$37 \pm 161,1$	$41,7 \pm 198,2$

Tabla 2. Variables analíticas.

6.2.2. Distribución por sexo

Existe una distribución por sexo equilibrada, identificándose un 47,5% de los pacientes como hombres (n=378) y 52,5% como mujeres (n=417).

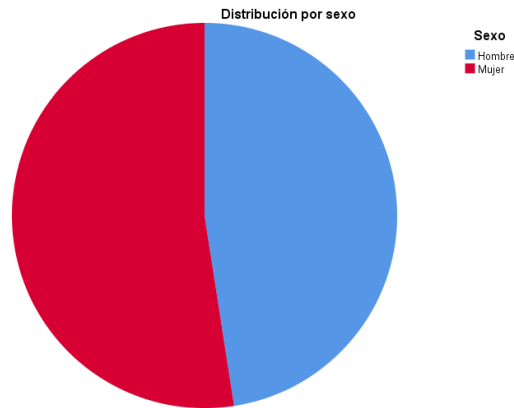
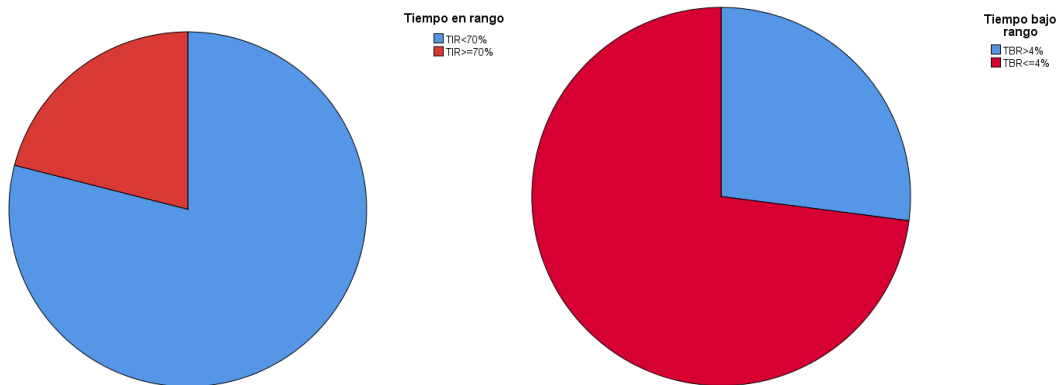


Gráfico 1. Distribución por sexo de la muestra. (n=795).

6.2.3. Cumplimiento de objetivos de valores glucométricos

Objetivo	Porcentaje de pacientes que logran el objetivo (n)	Porcentaje de pacientes fuera de objetivo (n)
TIR \geq 70%	21% (167)	79% (628)
TBR \leq 4%	73% (580)	27% (215)
TAR \leq 25%	21.5% (171)	78.5% (624)
CV \geq 36%	44.3% (352)	55.7% (443)
Todos los objetivos	10,2% (81)	89,8% (714)

Tabla 3. Cumplimiento de los objetivos con respecto a los valores glucométricos.



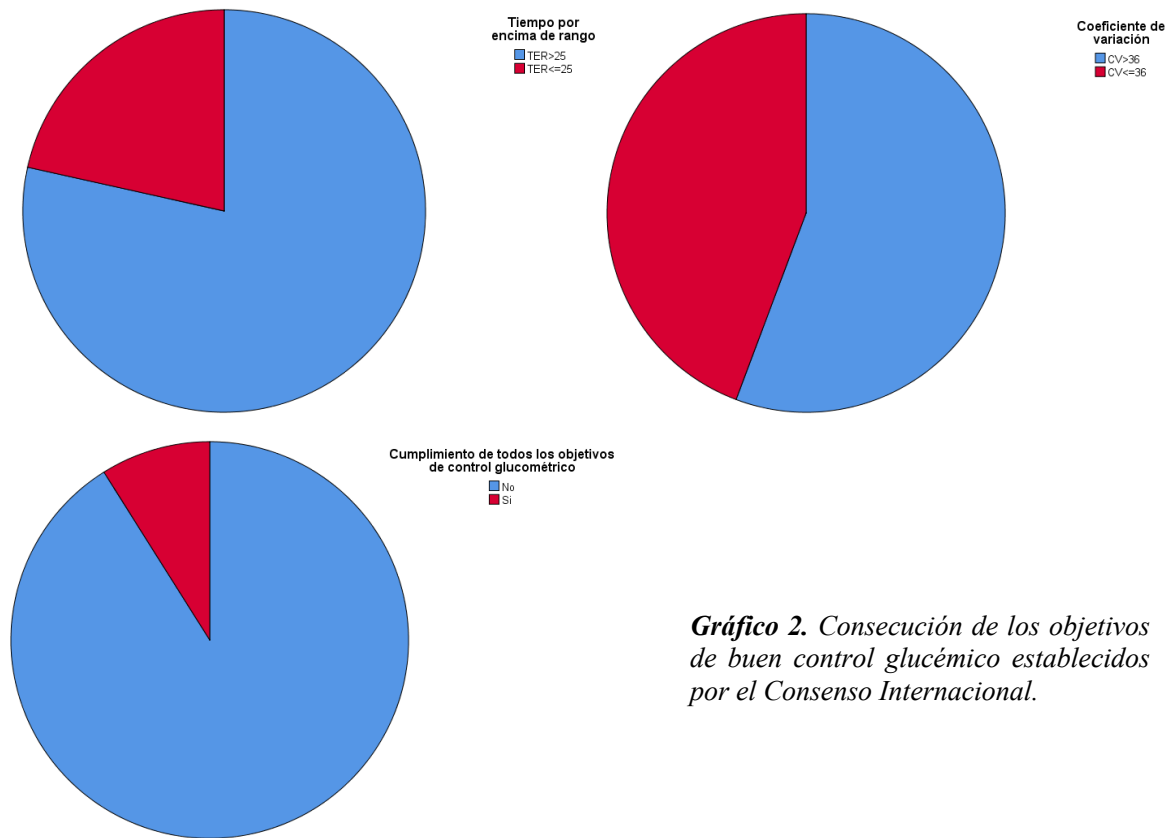
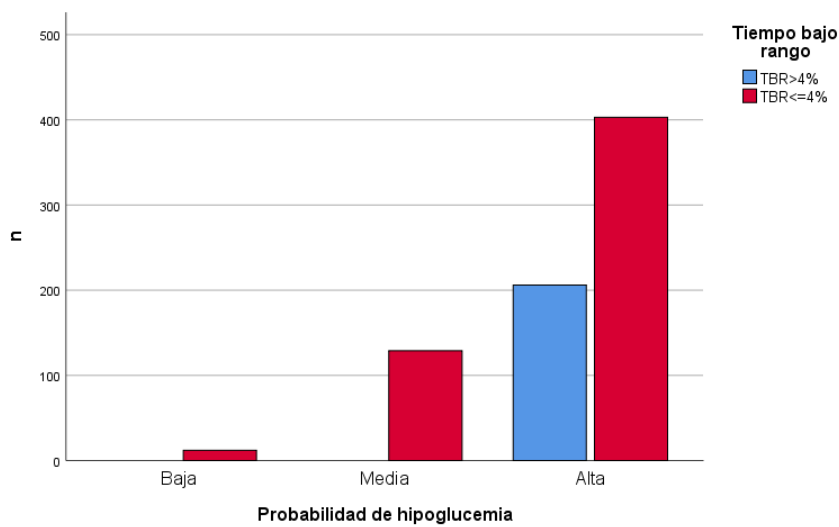


Gráfico 2. Consecución de los objetivos de buen control glucémico establecidos por el Consenso Internacional.

6.2.4. Probabilidad de hipoglucemia

Probabilidad de hipoglucemia	Porcentaje de pacientes (n)
Baja	1.5% (12)
Media	16.2% (129)
Alta	76.6% (609)

Tabla 4. Probabilidad de hipoglucemias según tiempo bajo rango (TBR).



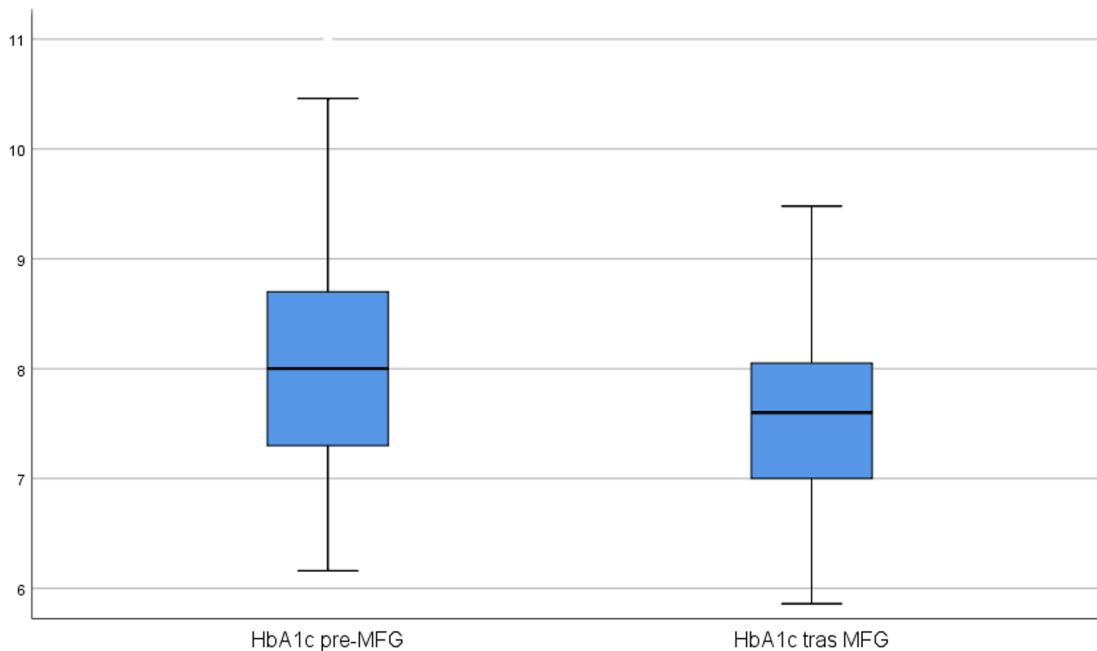
Gráfica 3. Probabilidad de hipoglucemias según tiempo bajo rango (TBR).

6.3. Análisis multivariable

6.3.1. Evolución de variables analíticas tras instauración de MFG

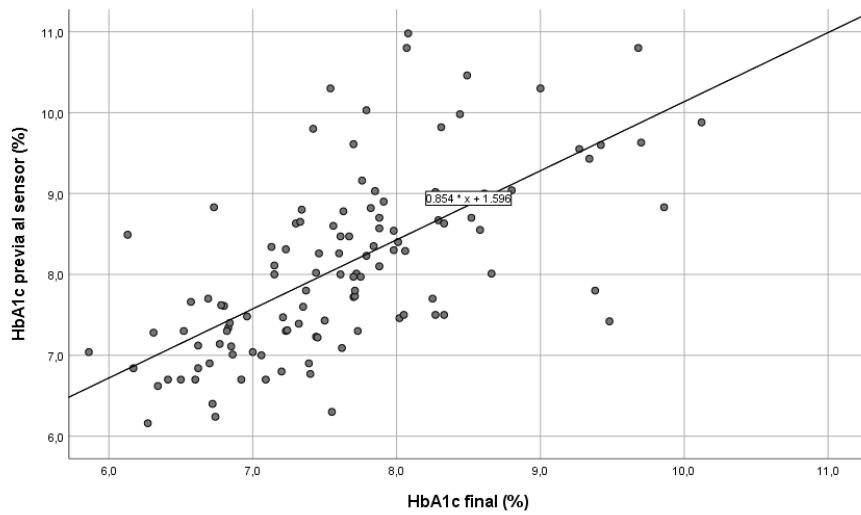
Se objetivó una reducción significativa de HbA1c (-0,5%, $p < 0,001$) y colesterol total (-6,9 mg/dl, $p = 0,043$):

Prueba de muestras emparejadas								
	Diferencias emparejadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
				Inferior	Superior			
HbA1c0 - HbA1c1	,4785	,8678	,0816	,3168	,6402	5,862	112	,000
CT0 - CT1	6,851	35,783	3,351	,211	13,491	2,044	113	,043
LDL0 - LDL1	5,711	31,274	2,929	-,093	11,514	1,950	113	,054
HDL0 - HDL1	,246	8,683	,813	-1,366	1,857	,302	113	,763
Tg0 - Tg1	3,316	50,094	4,692	-5,979	12,611	,707	113	,481
Cr0 - Cr1	-,02921	,22791	,02135	-,07150	,01308	-1,368	113	,174
Co0 - Co1	-5,541	216,503	20,833	-46,840	35,758	-,266	107	,791

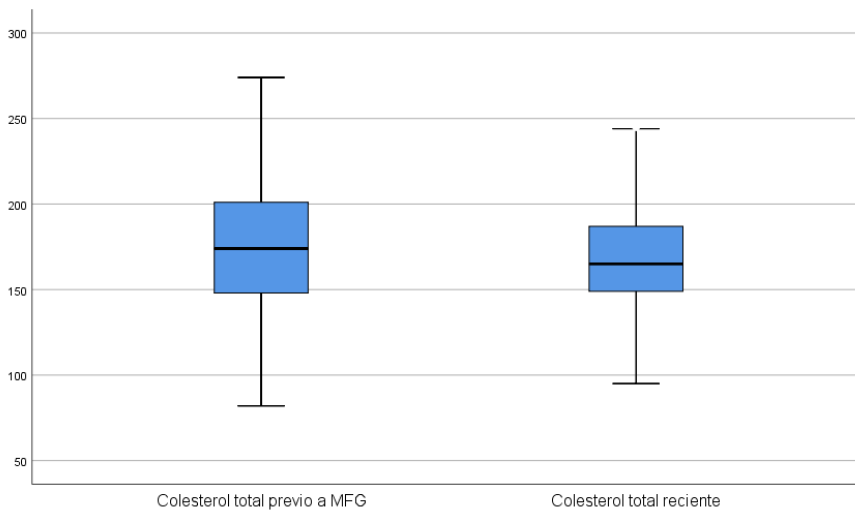


Gráfica 4. Evolución de HbA1c tras instauración de MFG.

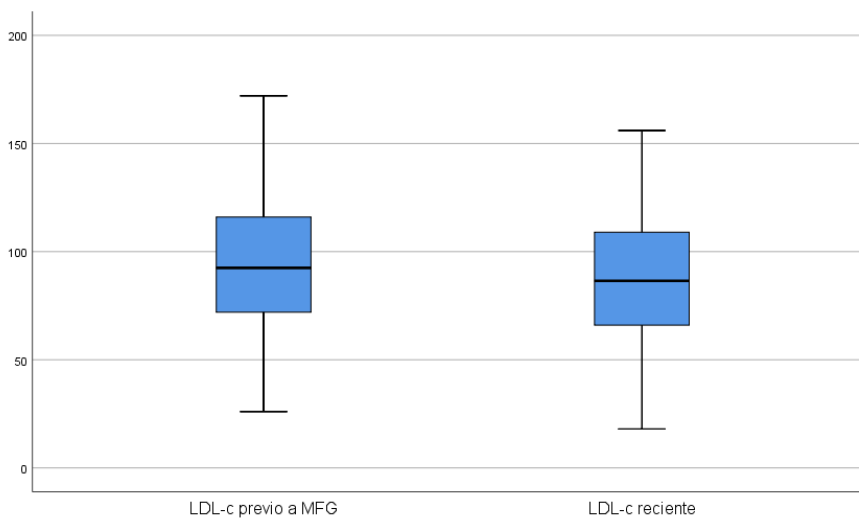
- Hay una relación lineal entre HbA1c previa a la colocación del sensor y la final ($R^2 = 0,442$; $p < 0,001$), que se visualiza en la gráfica siguiente:



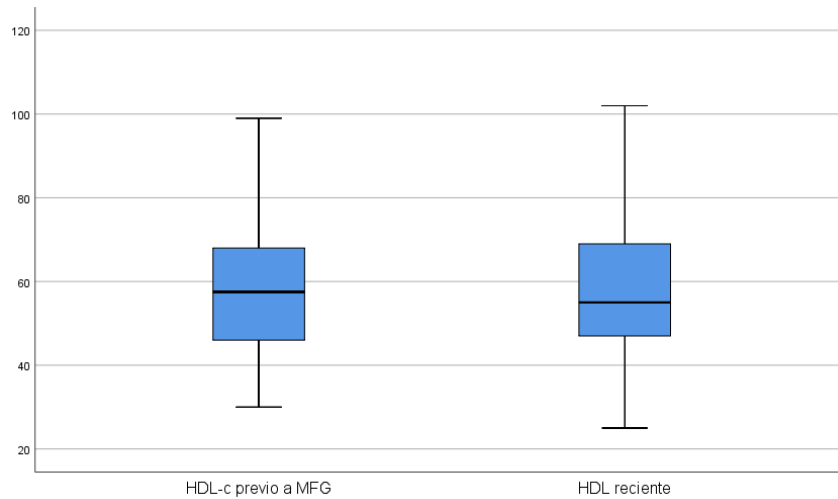
Gráfica 5. Relación de HbA1c previa a MFG y tras instauración del mismo.



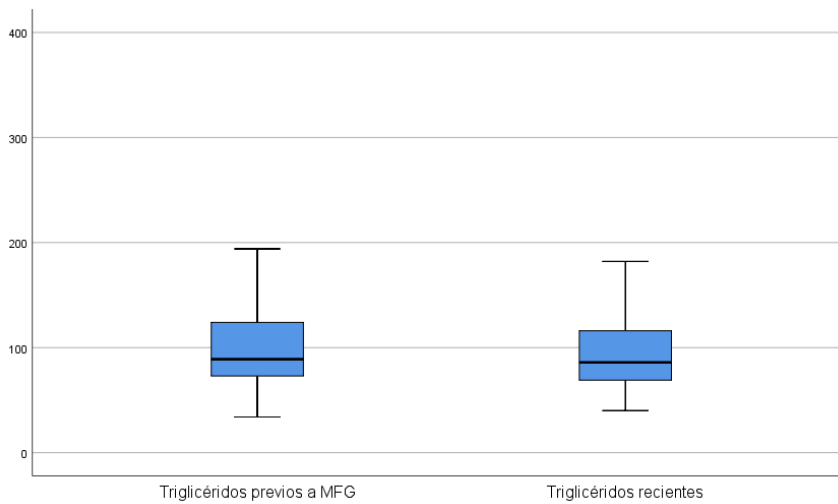
Gráfica 6. Evolución de colesterol total tras instauración de MFG.



Gráfica 7. Evolución de LDL-c tras instauración de MFG.



Gráfica 8. Evolución de HDL-c tras instauración de MFG.



Gráfica 9. Evolución de triglicéridos tras instauración de MFG.

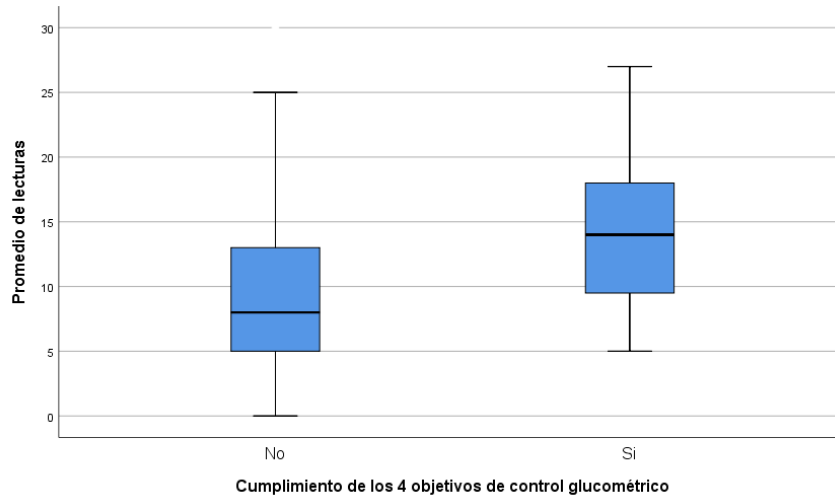
6.3.2. Potenciales factores predictores de buen control glucométrico

Se analizaron factores predictores de mejor control glucométrico. Para ello se buscaron diferencias entre los pacientes que cumplían los 4 objetivos de control de consenso internacional y los que no:

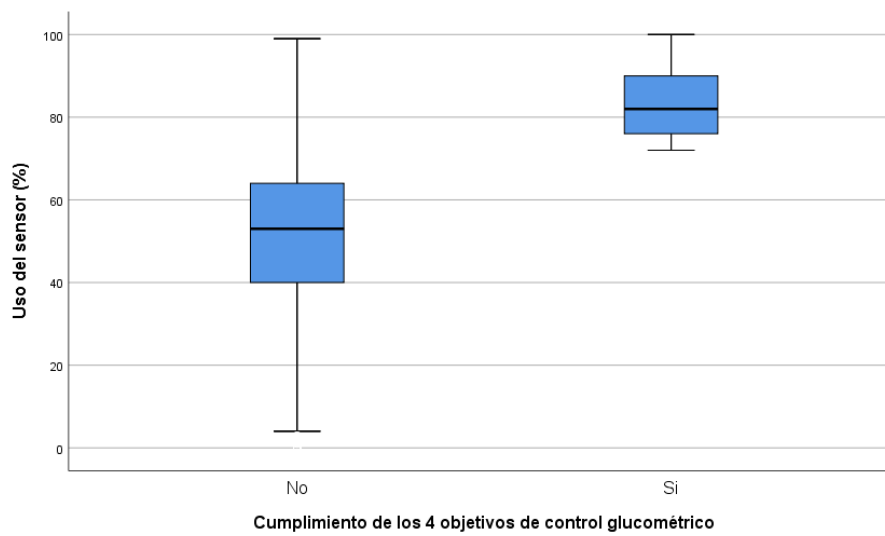
	Control glucométrico óptimo	Control glucométrico NO óptimo	Diferencia	p
Meses con MFG	14,8±8,7	14,6±8,1	0,2±1	0,807
Edad	43,8±14,3	42,2±14	1,6±1,6	0,322
Promedio de lecturas	13,9±9,6	9,4±6,6	4,5±1,1	<0,001
% sensor activo	87,4±21,9	80±24,6	7,4±2,6	0,005
HbA1c inicial	7,1±0,6	8,2±1,1	1,1±0,4	0,011

Tabla 5. Factores predictores de buen control glucométrico.

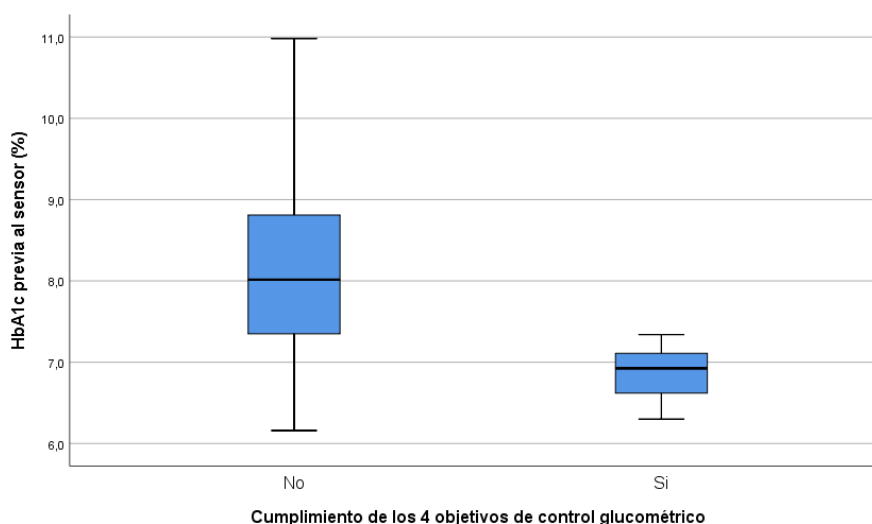
Se relacionaron con mayor probabilidad de éxito global en el control glucométrico un mayor número de escaneos de la glucemia ($p < 0,001$), un mayor porcentaje de uso del sensor ($p = 0,005$) y una menor HbA1c inicial ($p = 0,011$).



Gráfica 10. Promedio de lecturas diarias según consecución de los 4 objetivos de control glucométrico.



Gráfica 11. Porcentaje de uso del sensor según consecución de los 4 objetivos de control glucométrico.



Gráfica 12. HbA1c inicial según consecución de los 4 objetivos de control glucométrico.

Se efectuó el mismo análisis con los 4 objetivos de control glucométrico por separado, obteniendo los siguientes resultados:

- El TIR > 70% se asociaba significativamente con mayor edad, más escaneos diarios, mayor uso del sensor y menor HbA1c inicial.
- El TBR < 4% no se relacionaba con ninguna de las variables estudiadas.
- El TER < 25% se relacionaba con más escaneos diarios, mayor uso del sensor y una HbA1c inicial más baja.
- El CV < 36% se relacionaba con mayor edad y más escaneos diarios.

Tiempo en rango (TIR):

	≥70%	<70%	Diferencia	P
Meses con MFG	14,8±8,1	14,6±8,2	0,2±0,7	0,776
Edad	44,4±13,7	41,8±14	2,6±1,2	0,030
Promedio de lecturas	13,3±8,1	9±6,5	4,3±0,7	<0,001
% sensor activo	87,4±21,5	79±24,8	8,5±1,9	<0,001
HbA1c inicial	7,2±0,7	8,4±1,1	1,2±0,2	<0,001

Tabla 6. Valores relacionados con el Tiempo en Rango (TIR)

Tiempo bajo rango (TBR):

	≤4%	>4%	Diferencia	P
Meses con MFG	14,8±8,1	14,6±8,2	0,2±0,7	0,814

Edad	42,7±14,1	41,3±13,7	1,4±1,1	0,196
Promedio de lecturas	10,1±7,3	9,3±6,6	0,8±0,6	0,149
% sensor activo	81,2±24,9	79,6±23	1,5±1,9	0,436
HbA1c inicial	8,2±1,1	7,9±1,1	0,3±0,2	0,138

Tabla 7. Valores relacionados con el Tiempo bajo Rango (TBR)

Tiempo por encima de rango (TER):

	<25%	≥25%	Diferencia	P
Meses con MFG	14,4±8	14,6±8,2	0,2±0,7	0,756
Edad	43,9±13,8	41,9±14	2±1,2	0,099
Promedio de lecturas	13,2±8,3	9±6,5	4,2±0,7	<0,001
% sensor activo	87±20,7	79±25,1	7,9±1,9	<0,001
HbA1c inicial	7,1±0,6	8,3±1,1	1,2±0,2	<0,001

Tabla 8. Valores relacionados con el Tiempo por encima de Rango (TER)

Coefficiente de variación (CV):

	≤36%	>36%	Diferencia	P
Meses con MFG	14,7±8,2	14,6±8,1	0,1±0,7	0,920
Edad	43,7±14,2	41,2±13,7	2,5±1	0,012
Promedio de lecturas	11,2±8	8,9±6,1	2,3±0,5	<0,001
% sensor activo	81,7±26,2	80±22,8	1,7±1,7	0,338
HbA1c inicial	7,9±0,9	8,2±1,3	0,4±0,2	0,106

Tabla 9. Valores relacionados con el Coeficiente de Variación (CV)

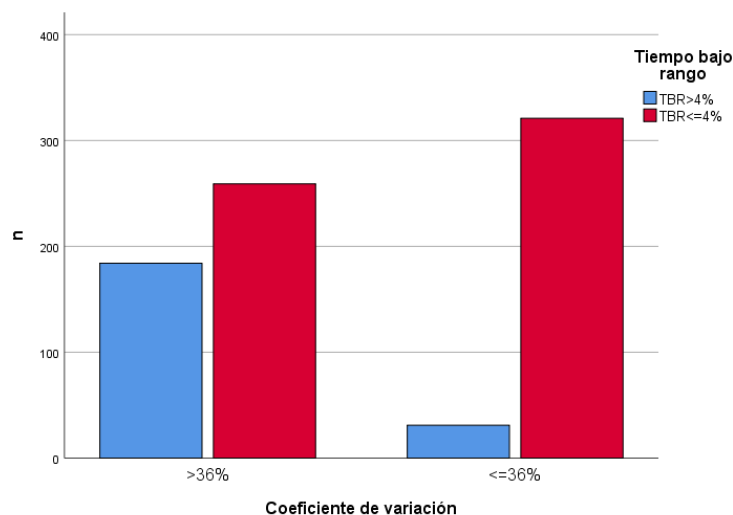
6.3.3. Potenciales factores predictores de hipoglucemia

Dado que el tiempo bajo rango tenía un comportamiento muy diferente en el análisis multivariado respecto a los otros objetivos de control glucométrico, se indagó la existencia de otras potenciales variables asociadas a mayor riesgo de hipoglucemia.

- a) En nuestra muestra la **variabilidad glucémica** (coeficiente de variación) se asocio significativamente a más tiempo en hipoglucemia ($p < 0.001$).

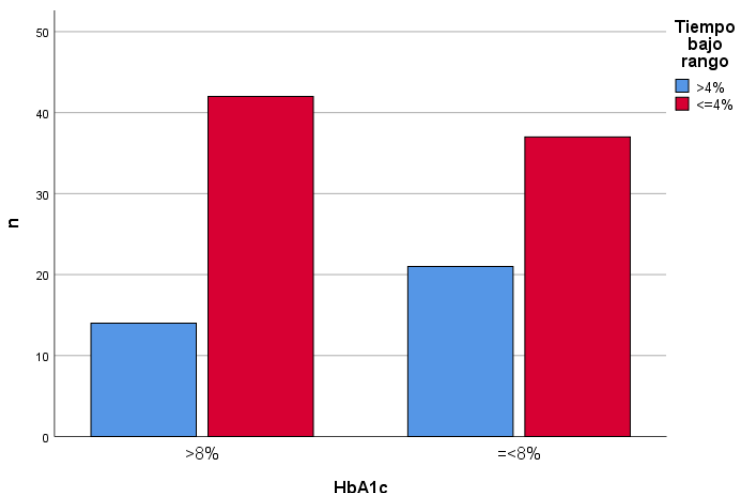
	Coeficiente de variación	Tiempo bajo rango	
		>4%	≤4%
	<36%	41.5% (184)	58.5% (443)
	≥36%	8.8% (31)	91.2% (580)

Tabla 10. Predictores de hipoglucemia. Relación del coeficiente de variación con el TBR.



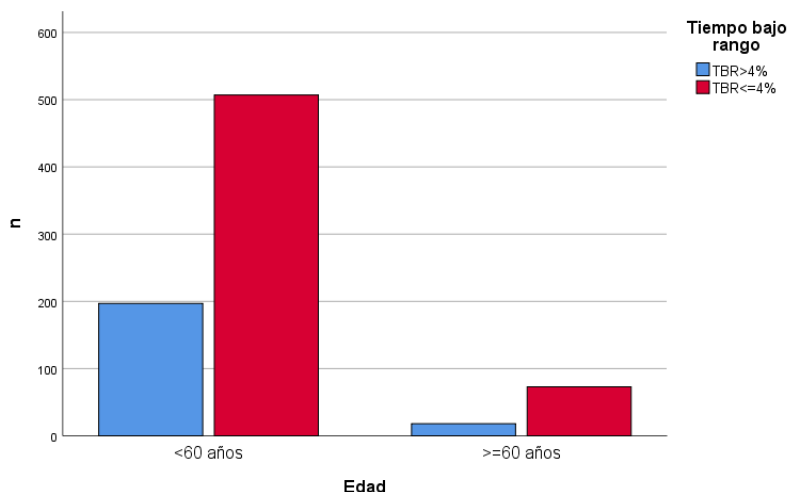
Gráfica 13. Relación entre variabilidad glucémica y tiempo en hipoglucemia.

b) HbA1c inicial: se analizó la edad como variable categórica, estableciendo como punto de corte una HbA1c inicial <8%, no obteniéndose diferencia significativa entre los grupos en el tiempo en hipoglucemia (p=0.195).



Gráfica 14. Relación entre edad y tiempo en hipoglucemia.

c) Edad: se analizó la edad como variable categórica, estableciendo como punto de corte los 60 años, no obteniéndose diferencia significativa entre los grupos (p=0.09).



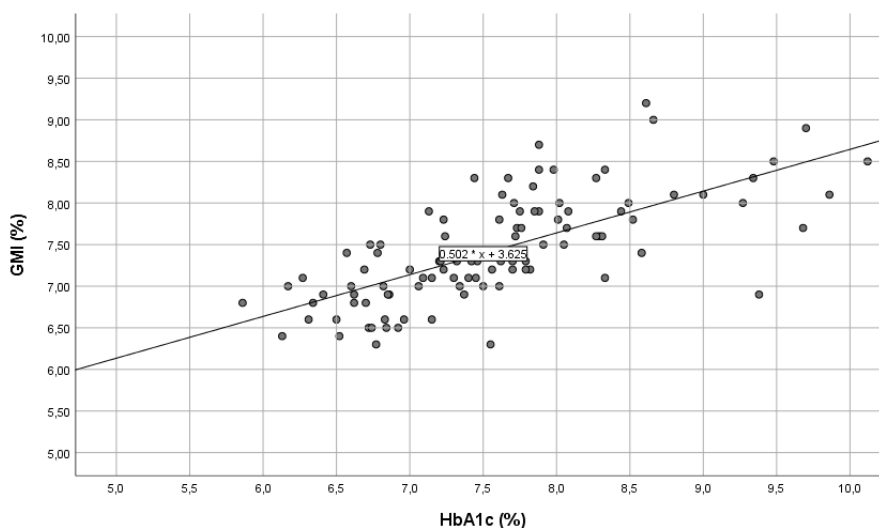
Gráfica 15. Relación entre edad y tiempo en hipoglucemia.

		Tiempo bajo rango	
		>4%	≤4%
Edad	<60 años	28% (197)	72% (507)
	>=60 años	19.8% (18)	80.2% (73)

Tabla 11. Predictores de hipoglucemia. Relación de la edad con el TBR.

6.3.4. Relación GMI-HbA1c

- La diferencia media entre el valor de HbA1c y de GMI fue de 0,16 +/- 0,62%.
- Hay una relación lineal entre GMI y la HbA1c próxima a la recogida de los datos glucométrico ($R^2=0.485$; $p<0.001$), que se visualiza en la gráfica siguiente:



Gráfica 16. Relación GMI-HbA1c.

7. Discusión

Nuestro trabajo analiza de forma retrospectiva y observacional los datos de una amplia población de pacientes con DM1 en tratamiento intensivo con insulina y portadores del sistema de MFG Freestyle Libre 2, que es el sistema de monitorización más extendido en nuestro país y en el mundo. Dicho dispositivo en nuestro entorno fue eficaz (mejoría en HbA1c de 0,5%), lo cual está en consonancia con otros trabajos publicados (10). Esta reducción de la HbA1c es fruto probablemente de la mayor capacidad de registrar glucemia y poder intervenir de forma más precisa en la administración de insulina.

A pesar de esta notable mejoría metabólica, sorprende que, en nuestra muestra, sólo se consigue un control glucométrico óptimo (cumplimiento de los cuatro objetivos de consenso internacional: TIR>70%, TBR<4%, TER<25% y CV<36%) en el 10,2% de los pacientes. Estos datos son peores que los publicados en otros estudios (11,12), probablemente porque en las otras series se incluye un elevado porcentaje de pacientes con otras formas de diabetes diferentes al tipo 1. En cualquier caso, son bastante elocuentes, indicándonos la gran dificultad que entraña el manejo de la diabetes mellitus tipo 1 y la necesidad de implementar medidas en nuestro medio para lograr un mejor control y evitar complicaciones a largo plazo.

En el análisis multivariado se constatan como principales variables modificables predictoras de mejor control glucométrico el porcentaje de uso del sensor y el número de escaneos diarios. La media de escaneos en nuestra muestra fue de 10/día, lo que prácticamente duplica la recomendación clásica que se efectuaba a los pacientes con AMGC (5-6 autocontroles/día). Se observó una fuerte asociación entre la frecuencia de escaneos y la mejora del tiempo en rango, tiempo en hiperglucemia y coeficiente de variación, lo que concuerda con los estudios previos publicados hasta la fecha (10-13). A diferencia de otras publicaciones, en nuestra población la frecuencia de escaneos no se relacionó con la disminución del tiempo de hipoglucemia. Se han evidenciado diferencias al analizar los cinco países europeos con mayor número de usuarios de Freestyle Libre en cuanto a la relación del número de escaneos y los parámetros de glucometría. Por ejemplo, la mayor reducción en los niveles de glucosa, en relación con el aumento de los escaneos diarios de glucemia con los escáneres de glucosa de glucemia se observó en pacientes del Reino Unido, mientras que la menor reducción se encontró en Italia. El tiempo pasado en hipoglucemia fue más pronunciado en pacientes de España y Francia con la menor

exposición en Italia. Sin embargo, el aumento de la exploración tuvo el mayor efecto en la reducción de la hipoglucemia en grupos de pacientes de España y la menor reducción observada en grupos de pacientes de Alemania. La importancia clínica de estos hallazgos no está del todo clara y estos hallazgos se describen mejor como generadores de hipótesis (12). Se justifica la investigación futura para investigar la posible heterogeneidad glucémica regional en detalle. En nuestro estudio, hay discrepancia clara en cuanto al trabajo principal efectuado al respecto en nuestro país (11) en cuanto a no asociación entre frecuencia de escaneos y reducción de hipoglucemias. Una posible explicación de este hallazgo es que, aunque un mayor número de escaneos puede prevenir el desarrollo de una hipoglucemia inminente (14), también puede llevar en ocasiones a la hiperactuación en el tratamiento por parte del paciente, con el consecuente incremento de hipoglucemias y de esa manera la cantidad de hipoglucemias no se vea reducida por un mayor número de escaneos.

Es destacable también que la HbA1c de partida juega un papel importante en la consecución de mejor objetivos de control glucométrico: los pacientes que lograron mayor tiempo en rango fueron aquellos que partían de un mejor control metabólico inicial. Elucubramos que la posible causa que justifica este hecho es que dichos pacientes presentaban de base un mayor nivel de autogestión de la enfermedad y ello redundó en que pudiesen aprovechar de mejor forma todas las potencialidades que aporta el dispositivo de MFG. La adherencia a las distintas modalidades de tratamiento es un área de mejoría en todas las enfermedades crónicas y es de especial relevancia en la DM1, ya que la mayoría del tiempo esta patología es asintomática, sus tratamientos son complejos, invasivos y exigen la participación activa del paciente.

Aunque la determinación de HbA1c es imprescindible para el seguimiento clínico de la DM (ya que su disminución durante el control evolutivo ha demostrado una reducción en las complicaciones y por tanto en la morbi-mortalidad), nuestro trabajo incide una vez más en la insuficiente información que aporta la HbA1c y que a veces puede ser errónea (si hay alta incidencia de hipoglucemias, la HbA1c puede aparecer baja y asumir erróneamente que hay un control correcto). En nuestro estudio se pone claramente de manifiesto que buen control metabólico y valor de HbA1c no son siempre sinónimos: en nuestra muestra el 25,7% de los pacientes tenían una $HbA1c \leq 7\%$, en tanto que sólo el 10,2% tenía un control glucométrico óptimo.

Con nuestro trabajo, hemos verificado que los sistemas de MFG registran las hipoglucemias (que así se pueden cuantificar fácilmente), son capaces de detectar y

alertar de hipoglucemias inadvertidas (especialmente en el periodo nocturno), establecen nuevos parámetros cuantificables como son el tiempo debajo de rango (TBR) o tiempo en hipoglucemia y son capaces de estimar la HbA1c a partir de los datos de glucemia registrados (en nuestra muestra la correlación entre la HbA1c efectuada por el Laboratorio y la estimada por el MFG era razonablemente buena: coeficiente de determinación=0,47). Por todo lo anteriormente mencionado, aportan una información mas completa que la mera HbA1c y su uso va a permitir reducir el número de estaciones sanguíneas para determinar HbA1c (incidiendo en el aumento del coste-efectividad de estos dispositivos).

Aunque no se han recogido específicamente las variables “tiempo de exposición de la enfermedad” ni “presencia de complicaciones”, teniendo en cuenta que se trata de una muestra de diabéticos tipo 1 con una edad media de 42 años y con una prevalencia de nefropatía incipiente del 19,4%, podemos elucubrar que nuestra población presentaba una DM1 compleja, evolucionada, y con una notable prevalencia de complicaciones y micro y macrovasculares, que convierten a esta población en una población de alto riesgo para el desarrollo de hipoglucemias (con el significativo aumento de morbi-mortalidad), lo cual puede justificar al menos en parte el pobre control glucométrico encontrado. Estudios a largo plazo, prospectivos, multicéntricos y con mayor número de pacientes en nuestro entorno, nos permitirán determinar de forma robusta si la mejoría metabólica originada por el MFG se relaciona con la disminución de las complicaciones a largo plazo y con un aumento en el número de años vividos y su calidad de vida en personas con DM1.

Los pacientes portadores de MFG consumieron una gran cantidad de recursos de consultas externas, tanto consultas de enfermería (que están definidas con largos tiempos y están centran su mayor esfuerzo en el refuerzo de la educación terapéutica) como médicas (que se centran en analizar los datos glucométricos y analíticos y optimizar la pauta de tratamiento). La MFG es una parte esencial del tratamiento intensivo de la DM1 tal y como recogen distintas sociedades científicas (15,16), pero precisa de una educación terapéutica estructurada específica. En nuestro centro está definida y estandarizada esta educación previa a la colocación del MFG, que sigue las recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes y otras Sociedades (15,16), no estando bien definida la frecuencia y tipo de refuerzo de esta educación terapéutica. Redefinir dicha estrategia educativa podrá contribuir también a optimizar el control glucométrico de nuestros pacientes.

8. Limitaciones

Las principales fortalezas de nuestro estudio son:

- a) Los pacientes incluidos pertenecen a un escenario de vida real.
- b) El tamaño de la muestra es grande
- c) Los criterios de inclusión no presentaban restricciones.

También hay una serie de limitaciones que deben tenerse en cuenta:

- a) No se conocen muchas características básicas de los pacientes (p. ej.: duración de la enfermedad, nivel educativo, empleo, nivel socioeconómico).
- b) No se conoce el grado de autogestión de la enfermedad de cada paciente, ni el grado de cumplimiento con las consultas médicas y de educación diabetológica. Las características únicas del dispositivo (flechas de tendencia e historial de glucosa de 8 horas que muestra el lector) pueden haber contribuido a mejorar los resultados glucémicos observados en este estudio, pero para el aprovechamiento máximo de las funcionalidades del MFG es preciso un programa de educación terapéutica avanzado.
- c) Este estudio no investigó las complicaciones a medio-largo plazo relacionadas con la diabetes. Estas evaluaciones van más allá del alcance de nuestro estudio.

A pesar de estas limitaciones, este estudio ofrece un análisis detallado del beneficio que los sistemas de MFG aportan en los pacientes de nuestro entorno clínico. No obstante, se requieren investigaciones futuras para comprender el impacto de estos dispositivos en el cambio del comportamiento del paciente (p. ej.: dieta, ejercicio y adherencia al tratamiento) y en la mejora de su capacidad para tomar decisiones de autocontrol con el tratamiento con insulina.

9. Conclusiones

Se ha cumplido el objetivo primario de este trabajo:

- Iniciar y completar la curva de aprendizaje en investigación clínica.
- Evaluar el beneficio metabólico que ha aportado la MFG a los pacientes de nuestro entorno en términos de reducción de HbA1c. Tras 14,6 meses de seguimiento medio de los pacientes con MFG, se constata una reducción de la HbA1c de 0,5%.
- Conocer el grado de consecución de los objetivos de buen control glucométrico en los pacientes de nuestro entorno. Solo se consigue un control glucométrico óptimo de todos los objetivos en el 10,2% de los pacientes y es preciso analizar las áreas de mejora para incrementar dicho porcentaje. No obstante, el porcentaje de pacientes que logran tiempos en hipoglucemia (TBR) inferiores al 4% es elevado (73%). El parámetro glucométrico de más difícil consecución es un tiempo en rango elevado (sólo el 21% de los pacientes presentan $TIR \geq 70\%$).

Asimismo, se han conseguido los objetivos secundarios que se planteaban:

- Conocer las características clínicas de los pacientes portadores de MFG en nuestro entorno. Eran pacientes con una edad media de 42 años, con una distribución por sexos equilibrada y con una HbA1c media previa a la colocación del dispositivo de 8,1%.
- Detectar posibles variables predictoras de mejor control glucométrico. Se relacionaron con mejor control glucométrico global un mayor número de escaneos diarios de la glucemia, un mayor porcentaje del uso del sensor y una HbA1c más baja previa a la instauración del dispositivo, en tanto que las hipoglucemias se relacionaron fundamentalmente con una variabilidad glucémica incrementada ($CV > 36\%$).
- Analizar la relación entre la HbA1c estimada por el MFG (GMI) y la determinada en Laboratorio. Hay una relación lineal entre la HbA1c determinada por el Laboratorio y la estimada por el dispositivo.
- Conocer el impacto de la instauración del MFG en la evolución del perfil lipídico y la función renal. Se observa una reducción significativa de 6,73 mg/dl de colesterol total en el periodo de seguimiento, fundamentalmente a expensas de

una reducción de LDL-colesterol. En el resto de los parámetros lipídicos y de función renal no se aprecian diferencias significativas a lo largo del seguimiento.

Además de lograr los objetivos primarios y secundarios, la realización de este trabajo de investigación ha llevado a la obtención de otras conclusiones adicionales.

- Se observa un creciente uso de los sistemas de MFG en la práctica clínica, proporcionando información más detallada y dinámica. Estos sistemas se asocian con un mejor control metabólico y una mejora en la calidad de vida. Además, facilitan un mayor conocimiento de la enfermedad, lo que motiva a tomar medidas para corregir situaciones anómalas.
- Además de las innovaciones tecnológicas para el manejo de pacientes con DM-1, es fundamental brindar una formación adecuada al paciente, a través de una buena educación terapéutica (ET) y contar con el respaldo del equipo diabetológico. El paciente debe aprovechar la información proporcionada por el sensor para tomar decisiones terapéuticas adecuadas.
- Continuar con este estudio en los próximos años proporcionaría evidencia más sólida para nuestra práctica clínica y nos permitiría evaluar si las medidas adoptadas tras conocer estos primeros resultados redundan en un mayor beneficio clínico para los pacientes diabéticos de nuestra población.

10. Aprendizaje obtenido de este TFG

La realización de esta memoria me ha permitido conocer de primera mano la investigación clínica, cuyos conocimientos no se adquieren de la misma forma a través de su explicación teórica. En primer lugar, he tenido que aprender a utilizar el método científico: debiendo formular un problema, para a continuación realizar una búsqueda de información acerca del tema a tratar, trabajando con la hipótesis planteada al inicio y formulando nuevas preguntas. La recogida de datos ha sido minuciosa y extensa, dado el número total de la muestra, pero esto me ha permitido aprender a revisar las historias clínicas de forma estructurada y utilizando el servicio informático del hospital. Además, han aumentado en gran medida mis conocimientos acerca del manejo de una base de datos, donde tuve que ser muy organizada para que los posteriores resultados estadísticos fueran adecuados.

Además, he profundizado acerca del esfuerzo que supone para el personal médico involucrarse en un proyecto de investigación, pero aún más importante es su realización, ya que gracias a ello han podido surgir todos los avances que sobre todo en esta especialidad se han visto en los últimos años.

El aprendizaje durante la realización de este trabajo ha sido muy satisfactorio, y espero haber podido plasmar el esfuerzo que he realizado este tiempo.

11. Bibliografía

1. Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, García-Lorenzo B, Castilla- Rodríguez I, Vallejo-Torres L, García-Pérez L, Álvarez-Pérez Y, Toledo- Chávarri A, Cuéllar-Pompa L, Quiros-Lopez R, Serrano-Aguilar P. Efectividad, seguridad y coste-efectividad del sistema flash de monitorización de glucosa en líquido intersticial (FreeStyle Libre®) para la Diabetes Mellitus tipo 1 y 2. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2016. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
2. Goldman L. Goldman-Cecil. Tratado de Medicina Interna. (Edición 26th). Elsevier Limited (UK); 2021. 216, 1492-1513
3. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88–93.
4. Langendam M, Luijf YM, Hooft L, DeVries JH, Mudde AH, Scholten RJPM. Sistemas de monitoreo continuo de glucosa para la diabetes mellitus tipo 1. Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas 2012, número 1. Art. Número: CD008101. DOI: 10.1002/14651858. CD008101.pub2.
5. Heinemann L. Finger pricking and pain: a never ending story. *J Diabetes Sci Technol*. 2008 Sep;2(5):919-21.
6. Gandhi GY, Kovalaske M, Kudva Y, Walsh K, Elamin MB, Beers M, et al. Efficacy of continuous glucose monitoring in improving glycemic control and reducing hypoglycemia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J. Diabetes Sci. Technol*. 2011;5(4):952–65.
7. Mateu-Salat M, Moreno-Fernández J, Mangas N, Genua I, Martínez MJ, López A, González C, Chico A. Evaluación de la utilidad y la satisfacción de la guía del sistema de monitoreo de glucosa flash (FreeStyle Libre®) para su uso en pacientes con diabetes tipo 1. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 24 de agosto de 2021: S2530-0164(21)00185-3.
8. Chico A., Aguilera E., Beato-Víbora P. Monitorización continua de glucosa y monitorización Flash de glucosa. Sociedad Española de Diabetes (ES); 2018.
9. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019; 42:1593–1603.

10. 10. Lameijer A, Fokkert MJ, Edens MA, Slingerland RJ, Bilo HJG, van Dijk PR. Determinants of HbA1c reduction with FreeStyle Libre flash glucose monitoring (FLARE-NL 5). *J Clin Transl Endocrinol*. 2020 Oct 12;22:100237.
11. 11. Gomez-Peralta F, Dunn T, Landuyt K, et al.: Flash glucose monitoring reduces glycemic variability and hypoglycemia: real-world data from Spain. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8:e001052
12. 12. Dunn TC, Xu Y, Hayter G, Ajjan RA: Real-world flash glucose monitoring patterns and associations between self-monitoring frequency and glycaemic measures: A European analysis of over 60 million glucose tests. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;137:37–46
13. 13. Hohendorff J, Gumprecht J, Mysliwiec M, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Malecki MT. Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring Data of Polish Patients from Real-Life Conditions: More Scanning and Better Glycemic Control Compared to Worldwide Data. *Diabetes Technol Ther*. 2021 Aug;23(8):577-585.
14. 14. Kudva YC, Ahmann AJ, Bergenstal RM, et al.: Approach to using trend arrows in the FreeStyle Libre flash glucose monitoring systems in adults. *J Endocr Soc* 2018;2:1320–1337.
15. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021; 44 (supplement 1): S1-S232.
16. NICE (National Institut for Health and Care Excellence) 2021 (<https://www.nice.org.uk/>).