



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

**Programa de Doctorado de BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y
NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD**

Facultad de Medicina

Universidad de Málaga

TESIS DOCTORAL

**Evaluación de resultados de control metabólico de población pediátrica con
Diabetes Mellitus tipo 1 vinculado a la adherencia del paciente y al uso de
plataforma de gestión**

María Fuensanta Martos Lirio

Mayo 2025

Directora:

Isabel Leiva Gea

Tutora:

Inmaculada Bellido Estévez





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTORA: María Fuensanta Martos Lirio

 <http://orcid.org/0000-0002-1018-3299>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



Fe de erratas

En la presente tesis, en la sección de Conclusiones, página 126, línea 20, donde dice:

“El principal problema es el tiempo en rango y el tiempo por debajo de rango”

Debe decir:

“El principal problema es el tiempo en rango y el tiempo por encima de rango”

Lamento el error y agradezco la comprensión.

María Fuensanta Martos Lirio

Málaga a 9 de junio de 2025

**MARTOS
LIRIO MARIA
FUENSANTA**

Firmado
digitalmente por
MARTOS LIRIO
MARIA FUENSANTA -

Fecha: 2025.06.09
16:13:47 +02'00'



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Escuela de Doctorado

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

Dña. María Fuensanta Martos Lirio, estudiante del Programa de Doctorado de Biomedicina, Investigación Traslacional y Nuevas Tecnologías en Salud de la Universidad de Málaga, autor de la tesis presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: Evaluación de resultados de control metabólico de población pediátrica con Diabetes Mellitus tipo 1 vinculado a la adherencia del paciente y al uso de plataforma de gestión, realizada bajo la tutorización de Dña. Inmaculada Bellido Estévez y la dirección de Dña. Isabel Leiva Gea.

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual, ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996 de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019 de 1 de marzo.

Igualmente, asumo ante la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Escuela de Doctorado

En Málaga, a 30 de Abril de 2025.

| | |
|--|--|
| <p>Fdo.: María Fuensanta Martos Lirio Doctorando</p> | <p>Fdo.: Inmaculada Bellido Estévez Tutora</p> |
| <p>Fdo.: Isabel Leiva Gea Directora</p> | |



INFORME DE LA DIRECCIÓN SOBRE LAS PUBLICACIONES QUE AVALAN LA TESIS

Dña. INMACULADA BELLIDO ESTÉVEZ, Catedrática de Farmacología y Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga;

Dña. ISABEL LEIVA GEA, Facultativa Especialista de Área de Pediatría del Hospital Regional Universitario de Málaga;

CERTIFICAN Que Dña. MARÍA FUENSANTA MARTOS LIRIO ha obtenido y estudiado personalmente bajo nuestra dirección los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: EVALUACIÓN DE RESULTADOS DE CONTROL METABÓLICO DE POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 VINCULADO A LA ADHERENCIA DEL PACIENTE Y AL USO DE PLATAFORMA DE GESTIÓN, considerando que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar a grado de Doctor.

Y que la publicación en coautoría que avala la presentación de esta tesis y cuya referencia es:

Leiva-Gea I, Martos-Lirio MF, Gómez-Perea A, Ariza-Jiménez AB, Tapia-Ceballos L, Jiménez-Hinojosa JM, Lopez-Siguero JP. Metabolic Control of the FreeStyle Libre System in the Pediatric Population with Type 1 Diabetes Dependent on Sensor Adherence. J Clin Med. 2022 Jan 6;11(2):286. doi: 10.3390/jcm11020286.

no ha sido utilizada en tesis anteriores ni en la Universidad de Málaga ni en otras Universidades.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en Málaga, a 30 de Abril de 2025.

Directora: Isabel Leiva Gea

Tutora: Inmaculada Bellido Estévez

AGRADECIMIENTOS

A Isabel Leiva, por empujarme a realizar el doctorado, por su constante apoyo y energía, por su optimismo, animándome cuando más lo necesitaba.

A Inmaculada Bellido, por su orientación detallada y su compromiso, por tomar el relevo y guiarme.

A Javier Pérez Frías por su ayuda en las primeras etapas de este trabajo, siempre dispuesto a ofrecer su visión y sugerencias con gran generosidad.

A todo el equipo del Servicio de Endocrinología, especialmente a Juan Pedro López Siguero, por iniciarme en el camino de la Endocrinología Pediátrica y en la investigación.

A Leopoldo Tapia, por enseñarme su peculiar forma de ver la medicina y por iniciarme en la tecnología en diabetes.

A Fernando Moreno Jabato, por su implicación y su inestimable aportación en la elaboración de la plataforma Andiacare.

A Alfonso Lendínez por ayudarme en los aspectos técnicos y haber compartido el camino del doctorado conmigo.

Al equipo de investigadores y coautores, por su ayuda en la elaboración de estos proyectos especialmente en las partes más difíciles para mí.

A nuestros niños y sus familias, que nos enseñan todos los días y nos ayudan a superarnos y a seguir avanzando para mejorar su control metabólico y glucométrico y su calidad de vida.

A mi familia, quienes me han dado su amor incondicional, su comprensión y su apoyo.

A mi pareja, Javi, por su apoyo y paciencia, por ayudarme a dedicar el tiempo suficiente a estos proyectos, sin él no habría podido lograrlo.

Y, por último, a mi hijo Óscar, quien, con su alegría y energía, me recordó siempre la importancia de equilibrar el esfuerzo.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| Índice de tablas | 11 |
| Índice de figuras | 13 |
| Abreviaturas | 14 |
| Resumen | 16 |
| Abstract | 19 |
| Introducción | 22 |
| 1. Definición de Diabetes Mellitus tipo 1..... | 23 |
| 1.1. Diagnóstico..... | 23 |
| 1.2. Estadios de Diabetes Mellitus tipo 1..... | 23 |
| 1.3. Screening..... | 24 |
| 1.4. Complicaciones agudas..... | 25 |
| 1.5. Complicaciones crónicas..... | 26 |
| 2. Epidemiología..... | 26 |
| 3. Monitorización en diabetes..... | 30 |
| 3.1. Control glucemia capilar..... | 30 |
| 3.2. Sistemas de monitorización de glucosa intersticial..... | 31 |
| 3.2.1. Sistemas de monitorización de glucosa intersticial intermitente..... | 31 |
| 3.2.2. Sistemas de monitorización de glucosa intersticial continua..... | 32 |
| 4. Parámetros de evaluación de resultados..... | 37 |
| 4.1. Hemoglobina glicosilada (HbA1c)..... | 37 |
| 4.1.1. Definición..... | 37 |
| 4.1.2. Objetivos..... | 37 |
| 4.1.3. Técnicas..... | 38 |
| 4.1.4. Limitaciones..... | 40 |
| 4.1.5. Variables sociodemográficas..... | 42 |
| a. Etnia..... | 42 |
| b. Edad..... | 43 |
| c. Sexo..... | 44 |
| 4.1.6. Datos de control metabólico..... | 45 |
| 4.2. Variables glucométricas..... | 46 |
| 4.2.1. Indicadores..... | 47 |
| 4.2.2. Ventajas y desventajas..... | 48 |

| | |
|--|-----------|
| 4.2.3. Datos de control glucométrico..... | 49 |
| 4.2.4. Relación de variables glucométricas con complicaciones crónicas.... | 49 |
| 4.3. Relación entre HbA1c y variables glucométricas..... | 50 |
| 5. Tecnología en diabetes en relación con la administración de insulina..... | 52 |
| 5.1. Sistemas de infusión continua de insulina subcutánea..... | 52 |
| 5.1.1. Infusión subcutánea de insulina aislada y asociada con monitorización de glucemia intersticial..... | 52 |
| 5.1.2. Sistemas con parada en hipoglucemia y parada predictiva de hipoglucemia..... | 53 |
| 5.1.3. Sistemas de asa cerrada automatizados..... | 55 |
| 5.2. Plumas inteligentes..... | 57 |
| 6. Adherencia en relación con la monitorización de glucemia..... | 58 |
| 6.1. Adherencia histórica en relación con el número de controles de glucemia capilar..... | 58 |
| 6.2. Adherencia en relación con los sistemas de monitorización intersticial..... | 60 |
| 6.3. Barreras en la adherencia..... | 61 |
| 7. Índices de Categorización de control glucométrico (GRI)..... | 63 |
| 8. Telemedicina en Diabetes..... | 66 |
| 8.1. Cambio de paradigma por la pandemia de Coronavirus..... | 67 |
| 9. Plataformas de control para pacientes con DM1..... | 69 |
| 10. Calidad de vida en pacientes pediátricos con DM1..... | 71 |
| Justificación..... | 74 |
| Hipótesis..... | 75 |
| Objetivos..... | 76 |
| Material y metodología..... | 78 |
| <u>Proyecto 1: Evaluación basal y prospectiva precoz tras implantación de sensor FreeStyle Libre® en población pediátrica afectada de DM1.....</u> | <u>78</u> |
| 1. Diseño y ámbito..... | 78 |
| 2. Criterios de inclusión y exclusión..... | 78 |
| 3. Variables..... | 78 |
| 3.1. Variables demográficas..... | 78 |
| 3.2. Variables de duración de enfermedad y tratamiento..... | 78 |
| 3.3. Variables de control metabólico y glucométrico..... | 79 |
| 4. Tamaño muestral..... | 80 |

| | |
|--|-----------|
| 5. Diseño estudio..... | 80 |
| 5.1. Análisis estadístico..... | 81 |
| 6. Ética..... | 81 |
| | |
| <u>Proyecto 2:</u> Análisis glucométrico a través de plataforma de gestión de resultados de pacientes pediátricos con DM1..... | 83 |
| 1. Diseño y ámbito..... | 83 |
| 2. Criterios de inclusión y exclusión..... | 83 |
| 3. Variables..... | 83 |
| 3.1. Variables demográficas..... | 83 |
| 3.2. Variables de control glucométrico..... | 84 |
| 4. Tamaño muestral..... | 84 |
| 5. Diseño estudio..... | 84 |
| 5.1. Descripción de Herramienta de categorización..... | 84 |
| 5.2. Análisis estadístico..... | 86 |
| 6. Ética..... | 87 |
| Resultados..... | 89 |
| | |
| <u>Proyecto 1:</u> Evaluación basal y prospectiva precoz tras implantación de sensor FreeStyle Libre® en población pediátrica afecta de DM1..... | 89 |
| 1. Evaluación descriptiva..... | 89 |
| 2. Evaluación analítica..... | 90 |
| 2.1. Análisis basal según control metabólico medido en HbA1c (<7,5% vs ≥7,5%).. | 90 |
| 2.2. Cambios en la HbA1c según control metabólico (HbA1c basal), tratamiento y adherencia..... | 92 |
| 2.3. Evaluación de impacto de adherencia medida en número de escaneos y parámetros de hipoglucemia..... | 95 |
| | |
| <u>Proyecto 2:</u> Análisis glucométrico a través de plataforma de gestión de resultados de pacientes pediátricos con DM1..... | 99 |
| 1. Evaluación descriptiva..... | 99 |
| 1.1. Análisis descriptivo demográfico..... | 99 |
| 1.2. Análisis descriptivo de variables glucométricas..... | 100 |
| 1.3. Análisis descriptivo de cumplimiento de objetivos según el Consenso del ATTD 2019..... | 100 |
| 1.4. Análisis descriptivo de adherencia al sensor..... | 101 |
| 2. Evaluación analítica..... | 102 |

| | |
|--|------------|
| 2.1. Evaluación descriptiva y analítica de pacientes según consecución de objetivos según el Consenso del ATTD 2019..... | 102 |
| 2.2. Evaluación descriptiva y analítica de resultados ajustado por edad..... | 108 |
| 2.3. Estratificación de resultados según los algoritmos de Andiacare y de GRI. Comparación de ambos..... | 109 |
| Discusión..... | 112 |
| Conclusiones..... | 126 |
| Bibliografía..... | 127 |
| Anexos..... | 145 |

ÍNDICE DE TABLAS

1. Frecuencia de seguimiento diferenciado por edad en niños con 1 autoanticuerpo positivo
2. Frecuencia de seguimiento según edad para estadio 1 y 2
3. Características de los sistemas de monitorización de CGM FreeStyle Libre®.
4. Características de los sistemas de monitorización de CGM Dexcom®.
5. Características de los sistemas de monitorización de CGM Guardian®.
6. Estados clínicos que afectan a la medición de HbA1c.
7. Estimación glucosa media a partir de HbA1c.
8. Características clínicas basales de la población de estudio.
9. Descripción de las variables relacionadas con el uso del sensor recogidas durante el seguimiento.
10. Comparación de variables agrupadas en función de HbA1 c basal ($<7,5\%$ / $\geq 7,5\%$).
11. Comparación de variables agrupadas en función de HbA1 c basal ($<7,5\%$ / $\geq 7,5\%$) y de tratamiento (ISCI/MDI).
12. Comparación de variables en pacientes categorizados por el nivel de HbA1c basal.
13. Evaluación de la HbA1c en distintos puntos de corte temporal y comparado según categoría basal de HbA1c ($<7,5\%$ versus $\geq 7,5\%$).
14. Medidas de hipoglucemia después del inicio del sistema FreeStyle Libre®.
15. Relación entre la tasa de escaneos diarios y el cambio en la hipoglucemia.
16. Impacto en hipoglucemia del tipo de tratamiento y del control metabólico a los 6 meses de implantación
17. Descripción de los parámetros glucométricos de la cohorte.
18. Consecución de objetivos según el Panel de Expertos del Congreso de Tecnologías y Tratamientos Avanzados para la Diabetes (ATTD) de 2019.
19. Distribución de pacientes que cumplen objetivos (40 pacientes).
20. Distribución de pacientes que cumplen todos los objetivos menos los de nivel 2 (61 pacientes).
21. Distribución de pacientes que no cumplen los objetivos (357 pacientes).

22. Análisis de correlación de parámetros glucométricos en el grupo que cumple todos los objetivos.
23. Análisis de correlación de parámetros glucométricos en el grupo que cumple todos los objetivos menos los de nivel 2.
24. Análisis de correlación de parámetros glucométricos en el grupo que no cumplen objetivos.
25. Análisis de parámetros glucométricos según edad y test de Games-Howell para parámetros glucométricos.
26. Consecución de objetivos según el Panel de Expertos del Congreso de Tecnologías y Tratamientos Avanzados para la Diabetes (ATTD) de 2019.

ÍNDICE DE FIGURAS

1. Índice de Riesgo de Glucemia
2. Categorización de los pacientes por etiquetas
3. *Plot* de las medias marginales de HbA1c en función del momento de seguimiento y del grupo de control metabólico
4. *Boxplot* de los niveles de HbA1c en función de las distintas categorías de control metabólico
5. *Boxplot* de los niveles de HbA1c en función del control metabólico y el tratamiento
6. Efectos flexibles del número de escaneos en HbA1c
7. Primera y segunda derivada de la curva ajustada por el modelo que relaciona HbA1c y número de escaneos.
8. Distribución de los 397 pacientes pediátricos con FreeStyle Libre 2[®] y MDI por edades en el momento del corte transversal
9. Representación gráfica de variables glucométricas para cada paciente de la muestra
10. Adherencia al sensor de los pacientes de la cohorte
11. Categorización de la muestra de pacientes según el algoritmo Andiacare
12. Categorización de la muestra de pacientes según el algoritmo GRI
13. Correlación entre los algoritmos de Andiacare y de GRI

ABREVIATURAS

| | |
|-------------------|---|
| 1,5-AG | 1,5-anhidroglucitol |
| ACE2 | Enzima Convertidora de Angiotensina 2 |
| ADA | American Diabetes Association |
| ADAG | The A1c -Derived Average Glucose |
| ADOs | Antidiabéticos orales |
| AGP | Perfil Glucémico Ambulatorio |
| AHCL | Circuito Cerrado Híbrido Avanzado |
| ATTD | Advanced Technologies and Treatments for Diabetes |
| BGM | Glucómetro sanguíneo |
| CV | Coeficiente de variación |
| CAD | Cetoacidosis diabética |
| CDC | Centro para Control y Prevención de las Enfermedades |
| CGM | Monitorización continua de glucosa |
| CL | Close Loop |
| CVRS | Calidad de Vida Relacionada con la Salud |
| DCCT | Ensayo sobre Control y Complicaciones de la Diabetes |
| DDT | Insulina Diaria Total |
| DM1 | Diabetes Mellitus tipo 1 |
| DM2 | Diabetes Mellitus tipo 2 |
| Diabetes MODY | Maturity Onset Diabetes of the Young |
| DPV | Registro Prospectivo de Seguimiento de la Diabetes |
| ENS/EESE | Encuesta Nacional de Salud/Encuesta Europea de Salud en España |
| EEUU | Estados Unidos |
| GADA | Autoanticuerpos decarboxilasa del ácido glutámico |
| GI | Glucosa intersticial |
| GMI | Indicador de gestión de glucosa |
| GRI | Índice de Riesgo de Glucemia |
| Hb | Hemoglobina |
| HbA1c | Hemoglobina glicosilada |
| HPCL | Cromatografía líquida de alta eficacia |
| HLA | Sistema de antígeno leucocitario humano |
| HCL | Circuito Cerrado Híbrido |
| IA-2 ^a | Autoanticuerpos del antígeno de insulina-2 |
| IAA | Autoanticuerpos contra la insulina |
| ICA | Autoanticuerpos citoplasmáticos de las células de los islotes |
| IFCC | Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio |
| isCGM | Monitorización continua de glucosa intermitente |

| | |
|----------|--|
| ISPAD | International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes |
| JDRF | The Juvenile Diabetes Research Foundation |
| JDS/JSCC | Japanese Diabetes Society/The Japanese Society of Clinical Chemistry |
| LGS | Low Glucose Suspend System |
| MDI | Múltiples dosis de insulina |
| MGI | Monitorización de glucosa intersticial |
| MPC | Modelo de control predictivo |
| NGSP | Estandarización Nacional de Glicohemoglobina |
| NPDA | Auditoría Nacional de Diabetes Pediátrica Inglesa/Galesa |
| OMS | Organización mundial de la salud |
| PID | Proporcional-integral-derivado |
| PLGS | Predictive Low Glucose Suspend System |
| POC | Point-of-care |
| PREM | Patient Reported Experience Measure |
| PROM | Patient Reported Outcome Measure |
| RGPD | Reglamento General de Protección de Datos |
| rtCGM | Monitorización continua de glucosa en tiempo real |
| SAPT | Sensor Augmented Pump Therapy |
| SENCE | Strategies to Enhance New CGM Use in Early Childhood |
| SMBG | Autocontrol glucémico capilar |
| SOG | Sobrecarga oral de glucosa |
| T1DX | Type 1 Diabetes Exchange (T1DX) |
| T1DX-QI | T1D Exchange Quality Improvement Collaborative |
| TAR | Tiempo por encima de rango nivel 1 |
| TRAS | Tiempo por encima de rango nivel 2 |
| TBR | Tiempo por debajo de rango nivel 1 |
| TBR2 | Tiempo por debajo de rango nivel 2 |
| TIR | Tiempo en rango |
| UE | Unión Europea |
| UKPDS | Estudio Prospectivo de diabetes en Reino Unido |
| ZnT8A | Autoanticuerpos del transportador de zinc-8 |

RESUMEN

Introducción: La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica en la que se ha avanzado a nivel tecnológico en los últimos años. Recientemente se han modificado los indicadores de resultados en salud, utilizando los marcadores glucométricos de los sensores de glucosa intersticial junto con la evaluación de hemoglobina glicosilada (HbA1c). A pesar de los avances, la mayoría de los pacientes no alcanzan los objetivos recomendados, por lo que se necesitan nuevas estrategias para mejorar el control metabólico medido en HbA1c y glucométrico y optimizar los recursos disponibles individualizando la atención.

Material y metodología: Se han realizado dos proyectos. El primero es un estudio prospectivo en el que han participado 145 pacientes pediátricos, con mediciones de HbA1c y parámetros glucométricos de la plataforma LibreView® basales, al mes (T1), a los 3 meses (T3) y a los 6 meses (T6) para evaluar el impacto del uso del sistema FreeStyle Libre® en los niveles de HbA1c y en control de hipoglucemia. El segundo es un estudio transversal en el que se analizan los datos glucométricos de una cohorte de pacientes pediátricos en tratamiento con MDI obtenidos de FreeStyle Libre®. Estos datos se han obtenido a través de una plataforma de gestión de pacientes con DM1 en tratamiento con MDI y monitorización con FreeStyle Libre. La plataforma permite configurar de forma dinámica una serie de categorías basándose en parámetros de MGI (TIR y TBR). También se comparan los datos de esta categorización con otro sistema de categorización, GRI.

Resultados:

Primer proyecto:

La evaluación de resultados de implantación de FreeStyle Libre® está relacionada con la adherencia al sensor medida en número de escaneos/día. Con respecto a la HbA1c el punto de corte entre 15-20 escaneos/día se relaciona con la cifra más baja de HbA1c. Un número de escaneos superior a 20 escaneos/día se relaciona con cifras superiores de HbA1c.

La modificación de HbA1c tras la implantación de sensor FreeStyle Libre® depende del control de HbA1c previo a la implantación. En el grupo de pacientes con HbA1c basal

<7.5% se observa aumento significativo de HbA1c a los 3 meses ($p=0.009$) y a los 6 meses ($p=0.003$). En el grupo de pacientes con HbA1c basal $\geq 7.5\%$ se observa descenso significativo al mes ($p=0.016$) y a los 3 meses ($p=0.014$).

La hipoglucemia medida en número de eventos <70 mg/dl y < 54 mg/dl y el porcentaje de tiempo <70 mg/dl se relacionó con la adherencia medida en el número de escaneos/día. El número de eventos <70 mg/dl presentó una reducción significativa en el grupo de pacientes que realizaba entre 9-11 escaneos/día ($p<0.001$) y en el grupo de pacientes que realizaba >11 escaneos/día ($p=0.01$) a los 6 meses de la implantación. El número de eventos <54 mg/dl disminuyó de forma significativa para el grupo de 7–8 escaneos/día ($p=0,01$) y para el grupo de 9–11 escaneos/día ($p=0,04$) a los 6 meses de evaluación. En el porcentaje de hipoglucemia <70 mg/dl presentó una disminución significativa ($p=0,023$) en el grupo de pacientes con >11 escaneos/día a los 6 meses.

Segundo proyecto

397 pacientes de la Unidad de Diabetes Pediátrica de un Hospital de Tercer Nivel han sido categorizados según el algoritmo de Andiacare y GRI.

Los pacientes pediátricos en la franja de 12-18 años son los pacientes menos adherentes y los que menos cumplen los objetivos según el Consenso Internacional de Tiempo en Rango, existiendo diferencias significativas en TIR con $60,55\pm 19,2\%$ versus $55,01\pm 19,50\%$ ($p=0.035$) y número de escaneos con $16,30\pm 12,07$ versus $11,37\pm 9,43$ ($p=0.001$) con los pacientes entre 6-12 años.

Se evidencia que el 23,93 % de pacientes consiguen objetivo de TIR. Solo el 10% de los pacientes de la cohorte con MDI y monitorización FreeStyle Libre® cumplen todos los objetivos según el Consenso Internacional de Tiempo en Rango. A pesar de eso, más de $\frac{2}{3}$ alcanzan el objetivo de TBR nivel 1, siendo el principal problema el TIR y el TAR.

En los algoritmos de semaforización, se evidencia en algoritmo Andiacare 15% de pacientes de adecuado control y 17% en algoritmo GRI.

Conclusiones: El uso del sensor FreeStyle Libre® mejora significativamente el control glucémico, especialmente en pacientes con mal control previo (HbA1c $\geq 7,5\%$), aunque los beneficios tienden a disminuir a los seis meses sin intervenciones adicionales. Una frecuencia moderada de escaneos (15–20/día para HbA1c y 7–11/día para hipoglucemia) se asocia con mejores resultados, mientras que una mayor frecuencia no

aporta beneficios adicionales. Sin embargo, el control global sigue siendo subóptimo, con solo el 10% de los pacientes alcanzando todos los objetivos del Consenso Internacional de Tiempo en Rango. Los adolescentes (12–18 años) son el grupo menos adherente y con peor control, lo que requiere estrategias específicas. La plataforma Andiacare se presenta como una herramienta útil para priorizar la atención según el perfil glucémico, mejorando la eficiencia asistencial.

ABSTRACT

Introduction: Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) is a chronic disease in which technological advances have been made in recent years. Recently, health outcome indicators have been modified, incorporating glucometric markers from interstitial glucose sensors alongside the evaluation of glycated hemoglobin (HbA1c). Despite these advances, the majority of patients do not achieve the recommended targets, highlighting the need for new strategies to improve metabolic control, measured by HbA1c and glucometric parameters, and to optimize available resources through individualized care.

Material and methodology: Two projects were conducted. The first was a prospective study involving 145 pediatric patients, in which HbA1c and glucometric parameters from the LibreView® platform were measured at baseline, at 1 month (T1), 3 months (T3), and 6 months (T6), in order to evaluate the impact of using the FreeStyle Libre® system on HbA1c levels and hypoglycemia control. The second was a cross-sectional study analyzing glucometric data from a cohort of pediatric patients undergoing multiple daily injections (MDI) therapy, obtained through the FreeStyle Libre® system. These data were collected via a patient management platform for individuals with T1DM receiving MDI therapy and monitoring with FreeStyle Libre®. This platform enables dynamic configuration of categories based on MGI parameters (TIR and TBR). Furthermore, the categorized data were compared with another classification system, the GRI.

Results:

First project:

The evaluation of the outcomes following FreeStyle Libre® implantation was associated with sensor adherence, measured by the number of scans per day. Regarding HbA1c, a cutoff point between 15 and 20 scans per day was associated with the lowest HbA1c levels, whereas a number of scans exceeding 20 per day was linked to higher HbA1c levels.

Changes in HbA1c after FreeStyle Libre® sensor implantation depended on the

baseline HbA1c level prior to initiation. In the group of patients with a baseline HbA1c <7.5%, a significant increase in HbA1c was observed at 3 months ($p=0.009$) and at 6 months ($p=0.003$). Conversely, in patients with a baseline HbA1c $\geq 7.5\%$, a significant reduction was observed at 1 month ($p=0.016$) and at 3 months ($p=0.014$).

Hypoglycemia, measured by the number of events <70 mg/dL and <54 mg/dL, as well as by the percentage of time <70 mg/dL, was associated with adherence, evaluated through the number of scans per day.

The number of events <70 mg/dL showed a significant reduction in the group of patients performing 9–11 scans per day ($p<0.001$) and in the group performing >11 scans per day ($p=0.01$) at 6 months post-implantation.

Similarly, the number of events <54 mg/dL decreased significantly in the group performing 7–8 scans per day ($p=0.01$) and in the group performing 9–11 scans per day ($p=0.04$) after 6 months of evaluation.

The percentage of hypoglycemia <70 mg/dL also showed a significant reduction ($p=0.023$) in the group of patients with >11 scans per day at 6 months.

Second Project

A total of 397 patients from the Pediatric Diabetes Unit of a Tertiary Care Hospital were categorized according to the Andiacare and GRI algorithms.

Pediatric patients aged 12–18 years are the least adherent and the least likely to meet the goals established by the International Consensus on Time in Range (TIR), with significant differences in TIR ($60.55\pm 19.2\%$ versus $55.01\pm 19.50\%$, $p=0.035$) and number of scans (16.30 ± 12.07 versus 11.37 ± 9.43 , $p=0.001$) in comparison with patients aged 6–12 years.

It was found that 23.93% of patients achieved the TIR target. Only 10% of patients in the MDI cohort with FreeStyle Libre® monitoring met all the goals outlined by the International Consensus on Time in Range. Despite this, more than two-thirds of the cohort reached the TBR level 1 target, with the primary challenges being related to TIR and TAR.

In the traffic light algorithms, 15% of patients were categorized as having adequate control using the Andiacare algorithm, while 17% were categorized as having adequate control using the GRI algorithm.

Conclusions: The use of the FreeStyle Libre® sensor significantly improves glycemic control, particularly in patients with poor baseline control ($HbA1c \geq 7.5\%$), although the benefits tend to diminish after six months without additional interventions. A moderate

scan frequency (15–20 scans/day for HbA1c and 7–11 scans/day for hypoglycemia) is associated with better outcomes, while higher frequencies do not provide further benefits. However, overall glycemic control remains suboptimal, with only 10% of patients meeting all targets set by the International Consensus on Time in Range. Adolescents (12–18 years) show the lowest adherence and poorest control, highlighting the need for targeted strategies. The Andiacare platform offers a useful tool for prioritizing care based on glycemic profiles, enhancing healthcare efficiency.

INTRODUCCIÓN

1. Definición de Diabetes Mellitus tipo 1

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica, de base autoinmune, caracterizada por la destrucción de las células β -pancreáticas, con el consecuente déficit de insulina¹.

Es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la edad pediátrica y es la forma más común de diabetes en niños (en torno al 90%)².

Se diferencia de la diabetes tipo 2 (DM2) en que en este tipo el problema está en la acción de la insulina, mostrando los tejidos una resistencia a la misma. En ocasiones, pueden coexistir ambos tipos. La DM2 se está convirtiendo en un problema de salud pública en los niños de determinadas razas con riesgo y en los que presentan obesidad².

Hay otros tipos de diabetes menos frecuentes, como la Diabetes Gestacional, la relacionada con la Fibrosis Quística, la Diabetes Monogénica del lactante, la Diabetes MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) o la relacionada con fármacos³.

1.1 Diagnóstico

Los criterios diagnósticos de diabetes están basados en determinaciones de glucemia y la presencia o ausencia de síntomas. El paciente debe cumplir uno de ellos. Estos son^{2,3}:

1. Clínica cardinal con una concentración plasmática ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L), independientemente de la hora de la última comida.
2. Glucosa plasmática en ayunas (>8 horas) ≥ 126 mg/dl (7 mmol/L)*.
3. Glucosa ≥ 200 mg/dl tras prueba de sobrecarga oral a la glucosa (SOG) (75 g de glucosa disueltos en agua o 1,75 g/kg con un máximo de 75)*.
4. HbA1c $\geq 6,5\%$ *. Un valor por debajo de 6,5% no excluye el diagnóstico, además el papel en niños de forma aislada de este parámetro no está claro.

*En ausencia de hiperglucemia inequívoca, el diagnóstico de diabetes basado en estos criterios debe confirmarse mediante pruebas repetidas.

En niños normalmente se presenta con los síntomas característicos (poliuria, polidipsia, nicturia, enuresis, pérdida de peso, polifagia). Una disminución de la velocidad de crecimiento o la susceptibilidad a ciertas infecciones también pueden acompañar la hiperglucemia crónica².

En su forma más severa, la cetoacidosis diabética, puede cursar con estupor, coma, o incluso la muerte².

Si los síntomas están presentes, la medición de glucemia y cetonemia capilar usando un glucómetro proporciona una herramienta de detección simple y sensible. Hay que derivarlo a un centro con experiencia en el manejo de diabetes en edad pediátrica, siendo urgente si hay presencia de cuerpos cetónicos, debido al riesgo de cetoacidosis. Es necesaria para confirmar el diagnóstico la medición de glucosa plasmática, usando el método de glucosa oxidasa de laboratorio².

1.2. Estadios de Diabetes Mellitus tipo 1

Existe un cambio reciente en la definición de diabetes en el que el diagnóstico se convierte en un proceso dinámico y continuo desde la aparición de anticuerpos a la necesidad de insulina, definiéndose 4 estadios.

Se definen cuatro estadios según el estado de anticuerpos y las manifestaciones clínicas. Los anticuerpos contra los islotes pancreáticos son: autoanticuerpo contra la insulina (IAA), autoanticuerpos citoplasmáticos de las células de los islotes (ICA), autoanticuerpos de carboxilasa del ácido glutámico (GADA), autoanticuerpo del antígeno de insulinoma-2 (IA-2A) y Autoanticuerpos del transportador de zinc-8 (ZnT8A)⁴.

El estadio 1 incluye la presencia de 2 o más anticuerpos contra los islotes pancreáticos confirmados en al menos dos muestras (mediante ensayos validados)⁵, siendo un pre-estadio 1 la presencia de 1 solo anticuerpo o 1 solo anticuerpo transitorio⁴. Las personas con estadio 1 presentan normoglucemia y están asintomáticas^{4,5}.

El estadio 2 incluye múltiples anticuerpos (≥ 2) confirmados en al menos dos muestras con alteración de la glucemia o intolerancia a la glucosa sin alcanzar niveles diagnósticos de diabetes^{4,5}:

- Glucosa plasmática en ayunas (>8 horas) entre 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/L).
- Glucosa entre 144-199 mg/dl (7.8-11.0mmol/L) tras SOG.
- HbA1c 5,7 al 6,5 % (39-48 mmol/mol) o un cambio ≥ 10 % en la HbA1c.

- Aumento de más del 10% en el CGM sobre el previo o CGM de al menos 10 días con un porcentaje de tiempo > 140 mg/dl del 10%.

El estadio 3 incluye hiperglucemia y el cumplimiento de un criterio diagnóstico de diabetes (apartado 1.2). Las personas pueden estar asintomáticas (estadio 3a) o sintomáticas (estadio 3b) (p. ej., poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicable)⁵.

Los niños con un único anticuerpo presentan aproximadamente un 15 % de riesgo de desarrollar diabetes tipo 1 en estadio 3 en un plazo de 15 años. Entre los niños con estadio 1, el 44 % progresará a diabetes tipo 1 en estadio 3 en 5 años, y entre el 80 % y el 90 % lo hará en 15 años. En los niños con estadio 2, el 75 % progresará a diabetes tipo 1 en estadio 3 en 5 años y casi el 100 % a lo largo de su vida⁵. La presencia de IA-2A positivo se relaciona con rápida progresión a estadio 3, en comparación con GADA o IAA⁴.

1.3. Screening

En los últimos años está cobrando importancia el screening con anticuerpos para detectar personas con riesgo de desarrollarla o en estadios precoces. Esto presenta los siguientes beneficios^{5,6}:

1. Prevención de CAD y hospitalizaciones como forma de presentación, evitando complicaciones asociadas, tanto a largo como a corto plazo (edema cerebral, shock, daño cerebral, hipoglucemias...).
2. Evitar síntomas asociados al diagnóstico o disminuirlos (pérdida, de peso, clínica cardinal...) preservando la función residual de las células beta.
3. Podría mejorar la ansiedad ante el diagnóstico preparando a los pacientes y a sus familias con educación precoz previo al tratamiento.
4. Mejorar en el conocimiento de la enfermedad que posibilite mejora en los tratamientos, pudiendo los pacientes participar en estudios para retrasar la progresión o incluso evitar el desarrollo de esta.

La mayoría de los programas de screening se realizan en pacientes con antecedentes familiares pero un 90% de los pacientes con DM1 no tienen antecedentes por lo que habría que plantear un screening más global o estratificado según riesgo genético⁵.

La ISPAD propone el siguiente seguimiento según número de anticuerpos y edad⁵:

1. Un Autoanticuerpo positivo

Muestras de laboratorio recomendadas para monitorización:

- HbA1c
- Glucemia aleatoria

Tabla 1: Frecuencia de seguimiento diferenciado por edad en niños con 1 autoanticuerpo positivo

| Edad | Frecuencia |
|---------|--|
| ≤3 años | Cada 6 meses durante 3 años Cada 12 meses otros 3 años Si no hay progresión, detener |
| >3 años | Cada 12 meses durante 3 años Si no hay progresión, detener |

2. ≥ 2 Autoanticuerpos positivos

Recomiendan la realización de SOG para diferenciación de seguimiento.

Pruebas recomendadas para monitorización:

- HbA1c
- Glucemia aleatoria
- Monitorización continúa de glucosa si disponibilidad (riesgo de progresión a “enfermedad clínica”: el tiempo por encima de 140 mg/dL (7,8 mmol/L) es >10 %; si >20 % por encima de 140 mg/dL (7,8 mmol/L) indica la necesidad de realizar una prueba para diabetes tipo 1 en estadio 3).

Tabla 2: Frecuencia de seguimiento según edad para estadio 1 y 2

| Estadio | Edad | Frecuencia |
|--|----------|---------------|
| Estadio 1 ≥ 2 anticuerpos SOG normal | ≤3 años | Cada 3 meses |
| | 4-9 años | Cada 6 meses |
| | ≥9 años | Cada 12 meses |
| Estadio 2 ≥ 2 anticuerpos SOG alterado | <18 años | Cada 3 meses |
| | >18 años | Cada 6 meses |

Los pacientes y sus familiares, una vez se confirma la positividad de los anticuerpos, necesitan educación para prevenir la CAD y reducir la aparición de síntomas, comprender la monitorización y el inicio del tratamiento con insulina y valorar la

participación en estudios de investigación^{4,5}. Esta educación en el estadio 2 se debería hacer cada 6 meses en una Unidad de Endocrinología⁵.

Hay cada vez más estudios de investigación con fármacos que retrasan la pérdida de células beta en pacientes con DM1 en estadio 3. El teplizumab (anticuerpo monoclonal dirigido a CD3) es una opción aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para retrasar la progresión de la diabetes de tipo 1 en estadio 2 mostrando en un ensayo clínico con 76 pacientes un retraso en la progresión de 2.7 años⁵.

Por otro lado, el screening tiene una parte negativa ya que los resultados positivos pueden estar asociados con estrés parental, síntomas depresivos y ansiedad específica de la diabetes⁵. Además, pueden tardar varios años en generar la enfermedad y aún no hay un tratamiento efectivo para prevenir la enfermedad.

1.4. Complicaciones agudas

Las complicaciones agudas de la DM1 son la hipoglucemia y la cetoacidosis. Esta primera es la más común y constituye la principal barrera psicológica para alcanzar un buen control metabólico. Según la *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD) y la *American Diabetes Association* (ADA) se puede clasificar en tipo 1 (glucemia entre 55-70 mg/dl) o tipo 2 (inferior a 54 mg/dl) y tipo 3 si se acompaña de síntomas como pérdida de conciencia y convulsiones. Los primeros síntomas son debidos a las hormonas contrarreguladoras (taquicardia, sudoración...), después comienzan los síntomas neuroglucopénicos (alteración de la conciencia, convulsiones...). El tratamiento consiste en la administración rápida y oral de un hidrato de carbono de absorción rápida y si está inconsciente en la administración de glucagón intranasal o intramuscular. En ocasiones la hipoglucemia no va acompañada de síntomas, teniendo más riesgo de ser grave (tipo 3), esto suele ocurrir en pacientes con hipoglucemias frecuentes⁷. Es de especial importancia evitarlas en niños pequeños, ya que se han relacionado con disfunción cognitiva y pueden ser más graves, al tener más sensibilidad a la insulina y no ser capaces de expresar los síntomas^{7,8}.

La cetoacidosis diabética se puede presentar al diagnóstico o como complicación en un paciente mal controlado. Se debe a una deficiencia absoluta o relativa de insulina y requiere un tratamiento intensivo con fluidoterapia (reposición de volemia y

rehidratación), insulina, glucosa y estabilización electrolítica. En la cetoacidosis diabética, existe hiperglucemia (>200 mg/dl) que se acompaña de acidosis metabólica (pH <7,30, bicarbonato <15 mEq/l). Se considera que es leve si pH 7,2- 7,30 o bicarbonato 10-15 mmol/l, moderada si pH 7,1-7,2 o bicarbonato 5-10 mmol/l y grave si pH <7,1 o bicarbonato inferior a 5 mmol/l^{7,9}.

1.5. Complicaciones crónicas

Es muy importante un adecuado control metabólico para evitar también las complicaciones a largo plazo, ya que los pacientes peor controlados las tendrán más precozmente, debiendo realizarse cribado de las mismas. Son debidas a la hiperglucemia mantenida y se dividen en microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía) y macrovasculares (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica)¹⁰.

Estas complicaciones suelen aparecer cuando la diabetes lleva varios años de evolución y en pacientes mal controlados con comorbilidades asociadas (dislipemia, obesidad, tabaquismo...), siendo poco frecuentes en pediatría¹¹.

Por otro lado, al ser una enfermedad de base autoinmune, los pacientes presenten una mayor incidencia de otras enfermedades autoinmunes, sin relacionarse estas con el control metabólico, debiendo también realizarse cribado de las mismas, siendo las más frecuentes la celiaquía y la enfermedad tiroidea^{10,11}.

2. Epidemiología

La diabetes es una de las enfermedades crónicas más frecuentes, la OMS calcula que, a escala mundial, 422 millones de personas mayores de 18 años padecían diabetes en el año 2014, con una prevalencia mundial, estimada en 2016, del 8,5%¹². En 2022, se estimó que 828 millones de adultos (de 18 años o más) tenían diabetes, lo que representa un aumento de 630 millones con respecto a 1990¹³. En España, la prevalencia según la última Encuesta Nacional de Salud/Encuesta Europea de Salud en España (ENS/EESE) en 2020 es del 7,5 % en mayores de 15 años¹⁴ y la incidencia en adultos de DM2, según el estudio di@bet.es, es de 11,6/1000 personas¹⁵.

La DM1 constituye el 5-10% de todos los casos de diabetes, a pesar de esto es la forma más frecuente en la infancia y la adolescencia, suponiendo en torno al 90% en la mayoría de los países de occidente².

La incidencia de DM1 varía según zona geográfica, edad, sexo, historia familiar y raza.

Mobasserri et al. realizaron un metaanálisis en 2020 donde describen la prevalencia y la incidencia por continentes, encontrando una tendencia al aumento de la prevalencia y la incidencia con el paso de los años. La incidencia de Asia es 15 por 100.000 y la prevalencia 6,9 por 10.000, de África 8 por 100.000 y 3,5 por 10.000, de Europa 15 por 100.000 y 12,2 por 10.000 y, por último, de América 20 por 100.000 y 12,2 por 10.000¹⁶.

La incidencia de DM1 en niños menores de 14 años oscila desde 0,1 por 100.000 en Papúa Nueva Guinea y Venezuela hasta 57,6 por 100.000 en Finlandia, siendo también alta en Cerdeña, norte de Europa y Canadá¹⁷⁻¹⁹.

DIAMOND, proyecto iniciado por la OMS en 1990, en el que han participado 112 centros, estudia la incidencia de DM1 en el mundo y su evolución hasta el año 2000, en niños menores de 14 años. Se observa que Europa y Norte América presentaban las tasas de incidencia más altas. Se calcula un incremento global en las tasas de incidencia de un 2,8% anual siendo este incremento más importante en Asia, Europa y Norte América²⁰.

En Europa, el EURODIAB iniciado en 1988 encontró que la tasa de incidencia de DM1 era muy variable desde los 3,2 por 100.000 de la República de Macedonia hasta la tasa más alta en Finlandia. Además, se observa un gradiente norte-sur en la incidencia, con tasas de incidencia mayores en el norte y noroeste de Europa y más bajas en el centro, sur y este de Europa, excepto Cerdeña. También objetivan un aumento en la incidencia, más marcado en los menores de 4 años²¹.

En España, la incidencia en menores de 15 años estimada en 2013 es en torno a 17,69 por 100.000, la más baja es en Principado de Asturias (11,5 por 100.000) y la más alta en Castilla-La Mancha (27,6 por 100.000). En general se observa un aumento de la incidencia, aunque en algunas comunidades como Cataluña, Extremadura, Galicia, Comunidad de Madrid y País Vasco no se observa este incremento²¹.

Por último, en Andalucía, en un estudio prospectivo basado en registros hospitalarios realizado entre 2000-2009 la incidencia encontrada fue de 20,76 por 100.000, de las más altas de España²².

En algunos de los estudios realizados en España, se especifica el porcentaje de casos que presentan cetoacidosis diabética al diagnóstico, en torno a 25-40%, presentando un porcentaje algo mayor los menores de 4 años en algunos trabajos²¹. En Andalucía, en el estudio prospectivo comentado anteriormente, el 30,29% de los casos presentaba CAD en el momento del diagnóstico²².

Con respecto a la edad, hay una distribución bimodal, con un pico entre los 4-6 años y otro entre los 10-14 años. A pesar de que las enfermedades autoinmunes son más frecuentes en mujeres, en este caso se observa una mayor tendencia en el género masculino en adolescentes y adultos jóvenes¹⁹.

Aunque la herencia no está clara, sí que se ha visto que hay agregación familiar en un 10% de los casos, siendo más del 20% si la historia familiar es más extensa¹⁷. El HLA clase II de mayor riesgo es DR3/DR4, también se han descrito haplotipos que disminuyen el riesgo a desarrollar diabetes, como DR2²³. En cuanto a la raza por orden de incidencia estarían los individuos blancos no hispanos, los de raza negra, los blancos hispanos y, finalmente, los asiáticos^{18,19}.

En los meses fríos se detecta la mayor incidencia de DM1, aunque en otros estudios hay mayor incidencia en meses cálidos^{17,18}. Esto podría estar relacionado con la posibilidad de que los virus actúen como trigger en individuos genéticamente susceptibles¹⁹.

Desde 2020, en relación con la pandemia de Covid-19, se ha observado un cambio tanto en la distribución de los meses, en la incidencia en los más pequeños y en la gravedad del debut. En España, se comparó los años 2015-2019 con 2020-2022 observándose una disminución de la incidencia en marzo de 2020 junto a un incremento entre mayo y noviembre. También, un aumento del número de CAD al diagnóstico y de la incidencia en menores de 4 años²⁴. Además, el Centro para Control y Prevención de las Enfermedades (CDC) de Reino Unido publicó este año que las personas menores de 18 años que han pasado infección por Coronavirus tienen más riesgo de un diagnóstico nuevo de diabetes >30 días después de la infección comparadas con las personas que no han tenido esta infección, aunque no diferencian DM1 de DM2. Describen como posibles factores implicados el aumento de IMC durante el confinamiento, el ataque que hace el propio virus a las células pancreáticas a través de sus Receptores de Encima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE2) o la propia hiperglucemia secundaria al estrés de la infección²⁵

3. Monitorización en diabetes

El objetivo principal del tratamiento de la diabetes es mantener los niveles de glucosa dentro de un rango, por lo que para un adecuado control metabólico y ajuste de medicación es necesario medirlos varias veces durante el día. Esto se puede realizar de distintas formas.

3.1. Control de glucemia capilar

El autocontrol de la glucosa en sangre (SMBG) ha representado un gran avance en el tratamiento de la diabetes de tipo 1²⁶. Tradicionalmente los controles de glucemia se han realizado de forma capilar con un glucómetro. Se ha observado que la frecuencia de los controles capilares está directamente relacionada con un mejor control metabólico, medido en HbA1c (menor en los que realizan con más frecuencia los controles^{27,28}. Para realizarlos es muy importante lavarse las manos, ya que, si tienen restos de comida, como fruta, puede sobreestimar la glucemia²⁹. La ISPAD recomienda realizar al menos 6 controles al día en ausencia de CGM y recomiendan un valor de glucosa entre 70-180 mg/dl y si es en ayunas entre 70-144 mg/dl³⁰. Especialmente es recomendable medirla antes de las comidas, 2-3 horas después de ésta para objetivar si la dosis de insulina rápida es adecuada, con ejercicio vigoroso, al acostarse, durante la madrugada, para confirmar hipoglucemia y controlar la recuperación y durante enfermedades intercurrentes²⁷. Aunque la frecuencia se ha relacionado con una HbA1c menor, no todos los pacientes se realizan los controles recomendados, en un estudio de 330 pacientes con múltiples dosis de insulina (MDI) el 100% se realizaba el control previo a dormir y a desayunar, el 84,5% se realizaba también controles preprandiales pero solo el 29% postprandiales²⁸.

En los últimos años se ha desarrollado la monitorización de la glucosa intersticial, que se explicará a continuación, pero actualmente no sustituye la glucemia capilar, si no que la complementa, debiendo realizarse controles de glucemia capilar cuando haya cambios rápidos en la glucemia, para comprobar hipoglucemia, ya sea una medida del lector o que el paciente presente síntomas, o cuando los valores no se relacionen con la clínica³¹. Esto es debido a que, en condiciones de glucemia estable, los valores de glucosa intersticial están en equilibrio con los de la glucemia plasmática y los valores serán similares. No obstante, si los niveles de glucemia capilar están cambiando de

forma rápida (hiperglucemia o hipoglucemia), existe un tiempo de retraso de aproximadamente 10-15 minutos a nivel intersticial y la exactitud será menor, por eso se ha de comprobar³².

3.2 Sistemas de monitorización de glucosa intersticial

Existen dos tipos de dispositivos utilizados para la monitorización continua de glucosa (CGM) personal: la CGM intermitente (isCGM) y la CGM en tiempo real (rtCGM)³³. Los sistemas rtCGM miden la glucosa cada pocos minutos y transmiten activamente datos de forma inalámbrica desde el sensor a un lector o aplicación de teléfono inteligente, mientras que los sistemas isCGM transmiten datos solo cuando el usuario escanea su sensor con un lector o aplicación de teléfono inteligente³⁴.

Para evaluar la exactitud de los sensores se utiliza la MARD (Mean Absolute Relative Difference), que mide la diferencia entre los valores de la glucemia plasmática (valor de referencia) y de glucosa intersticial. Cuanto menor sea este porcentaje, mayor precisión³⁵.

Estos sistemas permiten visualizar los datos recogidos en plataformas, según el tipo de sistema automáticamente o descargándola el usuario o profesional sanitario. Las plataformas permiten visualizar diferentes parámetros, como el perfil glucémico ambulatorio (AGP), la desviación estándar, la HbA1c estimada, el porcentaje de tiempo en objetivo, por encima y por debajo y el coeficiente de variación. Además, se pueden ver gráficas de tendencia, informes diarios, registros de raciones e insulina y de uso del dispositivo³².

La CGM comparada con el SMBG, independientemente del método de infusión de insulina, ha mostrado una reducción de la HbA1c y de la hipoglucemia grave en pacientes con diabetes tipo 1²⁶, y esta reducción es mayor para las personas con una HbA1c basal más alta y se mantiene durante 24 meses³⁶.

3.2.1 Sistema de monitorización de glucosa intersticial intermitente

Los pacientes con isCGM pueden controlar sus niveles de glucosa escaneando el transmisor del sensor con un receptor o un teléfono inteligente sin la necesidad de tener

que hacer glucemias capilares con frecuencia. Pueden obtener información más detallada sobre sus tendencias de glucosa escaneando el sensor en cualquier momento, incluso cuando reconocen síntomas de un episodio de hiper o hipoglucemia inminente o muestran perfiles de glucosa fluctuantes, como en los días en que caen enfermos³³.

Uno de los dispositivos más usados en España de isCGM es el FreeStyle Libre[®] (Abbott Diabetes Care, Witney, UK) (Tabla 3), actualmente financiado para todos los pacientes con DM1 desde 2019 y para los pediátricos, a partir de los 4 años, desde 2018. Mostró disminuir la HbA1c en niños y adultos con DM1^{37,38}. Este dispositivo tiene la ventaja de que no precisa de calibraciones, se coloca en la parte posterior de la parte proximal del brazo y se puede escanear la lectura con un lector o un teléfono móvil para recibir información de la glucosa actual y de la tendencia de la misma mediante flechas de tendencia, almacenando los datos hasta 8 horas. Tiene una duración de 14 días consecutivos y se pueden programar alarmas de hiper e hipoglucemia y de pérdida de señal³⁹. La MARD de FreeStyle Libre 2[®] es de 9,3%⁴⁰ y el de la última versión FreeStyle Libre 3[®] disminuye hasta 7,9%⁴¹, aunque este último dispositivo es de rtCGM.

Mediante la plataforma LibreView[®] se pueden cargar los datos de glucosa intersticial (GI) desde el lector FreeStyle Libre[®]. Si se utiliza la aplicación móvil (App LibreLink[®]) los datos se cargan de forma automática tras cada escaneo con el Smartphone y quedan almacenados en la nube, permitiendo al profesional tener acceso remoto a los mismos. Se pueden observar los datos de GI tanto en el lector como en el Smartphone mediante la descarga de la App. Al iniciar un nuevo sensor si se utiliza primero el móvil, el lector solo servirá para realizar capilares³².

3.2.2 Sistema de monitorización de glucosa intersticial continúa

En estos sistemas la lectura a tiempo real se produce cada pocos minutos y permite tomar decisiones en el momento, sin necesidad de pasar un lector por el sensor. Se diferencia del isCGM en que tienen un transmisor, que almacena los datos de GI y los envía, de forma inalámbrica y en tiempo real, a un monitor. También muestran la dirección y la velocidad de cambio de la misma mediante flechas de tendencia.

The Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) financió un estudio para determinar el efecto de los medidores de glucosa intersticial en tiempo real sobre el control de

pacientes adultos y niños mayores de 8 años con DM1 comparándolo con mediciones con glucómetro. Hubo una mejoría significativa de la HbA1c en mayores de 25 años⁴² y la mejoría del control era significativamente mayor en aquellos pacientes que utilizaban más veces el sensor⁴³.

Pickup et al. realizan un metaanálisis para determinar la eficacia clínica de la monitorización continua de glucosa en tiempo real concluyendo que se asocia con una reducción significativa en la HbA1c y de los tiempos en hipoglucemia. El descenso en HbA1c es mayor en pacientes con mayores niveles de inicio y en los que utilizan con más frecuencia los sensores, lo que indica que estos sistemas son más coste-efectivos en pacientes con DM1 con mal control metabólico a pesar de la terapia intensiva insulínica si son capaces de utilizar frecuentemente el sistema. La diferencia global en HbA1c fue de -0,30%. La reducción global en el área bajo la curva de hipoglucemias fue de -0,28, correspondiendo a una reducción en la exposición a hipoglucemias del 23%^{44,45}.

Ahora se explicará de forma detallada los sistemas utilizados en España en Pediatría. El primero, Dexcom G6[®] (Tabla 4) no precisa calibraciones, el sensor tiene una duración de 10 días, el transmisor de 16 semanas y está aprobado su uso en mayores de 2 años. Desde que se coloca el sensor tarda 2 horas en comenzar a funcionar^{46,47}. Se puede colocar en brazo, parte superior del glúteo y abdomen. Permite configurar alarmas de umbral de hipoglucemia e hiperglucemia, velocidad de cambio a un ritmo superior al definido y alarma de hipoglucemia inminente. Es compatible con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI). La MARD en adultos es de 9,8%, disminuyendo a 7,7% en la población pediátrica⁴⁶.

La visualización de datos se realiza mediante el programa Clarity[®] (vía web) o en el Smartphone mediante la aplicación móvil (App Dexcom G6[®]). También hay una aplicación para que los familiares y cuidadores accedan a estos (App Dexcom Follow[®]). La visualización de los patrones de glucosa se expresa mediante la representación gráfica del AGP, también se podrá observar la dosis total de insulina (porcentaje basal y bolo) y las raciones de hidratos de carbono. Además de éste, se pueden visualizar las gráficas de día tipo, de tendencias, gráficas diarias de GI y estadísticas de GI (informes de períodos de 7, 14, 30 o 90 días). También se dispone de los informes de los datos del uso del sensor (días de uso y calibraciones diarias)⁴⁷.

También está disponible el Dexcom One® (Tabla 4), con la misma MARD que el Dexcom G6®, el sensor dura también 10 días. Este solo presenta alertas de nivel alto y bajo y no es compatible con ISCI⁴⁸.

Dexcom G6® también ha demostrado disminuir la HbA1c, especialmente en los pacientes peores controlados, tanto en DM1 como DM2⁴⁹.

El último modelo de Dexcom®, Dexcom G7®, destaca por su menor tamaño, con el transmisor integrado en el sensor y con un tiempo de inicio de la monitorización de solo 30 minutos y un almacenamiento de la memoria de 24 horas, siendo el de G6 de 3 horas. Actualmente compatible con Tandem t:slim X2®. La MARD en adultos es de 8,2%, en niños entre 7-17 años, 8,1% y en menor edad 7,7%⁵⁰.

Por otro lado, está el Guardian 3® (Tabla 5), de Medtronic®, que precisa 2 calibraciones por día, presentando el sensor una duración de 7 días y el transmisor de un año, a partir de los 7 años y también tarda 2 horas en funcionar desde que se coloca el sensor ^{47,51}. Se puede colocar en brazo o abdomen. Permite configurar alarmas de umbral de hipoglucemia e hiperglucemia y velocidad de cambio a un ritmo superior al definido. Es compatible con ISCI (MiniMed 640G®, 670G® y 780G®). Presenta una MARD de 8,7% (utilizado en brazo y con 3-4 calibraciones día)^{47,51}.

La visualización de datos de GI se realiza en la pantalla de la ISCI, no presentando opción de aplicación en teléfono móvil, y la valoración de la descarga en la plataforma CareLink® o mediante la descarga en PDF. La plataforma da información sobre el AGP, datos sobre glucemia capilar y calibraciones, también se podrá observar la dosis total de insulina (porcentaje basal y bolo) y las raciones de hidratos de carbono. Los períodos analizados pueden ser de un máximo de 90 días⁴⁷.

Desde hace poco tiempo se ha comercializado el Guardian 4® (Tabla 5), que no requiere calibración (no obstante, si se realiza una glucemia capilar se usará para calibrarlo), con una duración del sensor de 7 días y apto para mayores de 7 años (entre 7-17 años se puede colocar en brazo o en parte superior de glúteo), se puede usar de forma aislada o junto a ISCI (MiniMed 780G®). Permite hasta 5 familiares o cuidadores acceder a los datos mediante la App CareLink Connect®⁴⁷.

Por último, el FreeStyle Libre 3® (Tabla 3), ya mencionado anteriormente, que se ha comercializado recientemente, con el diámetro de una moneda de 5 céntimos⁴⁰.

Tabla 3. Características de los sistemas de monitorización de CGM FreeStyle Libre® ^{40,47}

| | FreeStyle Libre 2[®] | FreeStyle Libre 3[®] |
|--|--------------------------------------|--|
| Sistema de monitorización | isCGM | rtGCM |
| Duración sensor | 14 días | 14 días |
| Inicio monitorización tras inserción sensor | 1 hora | 1 hora |
| Lugar de inserción | Brazo | Brazo |
| Calibraciones | No | No |
| Alarmas | Hiper e hipoglucemia | Hiper e hipoglucemia |
| MARD (%) | 9,3% | 7,9% |
| Duración transmisor | No | 14 días |
| Aprobación niños | A partir de 4 años | A partir de 4 años |
| Integración ISCI | No | Ypsomed |
| Software de descarga | LibreView [®] | LibreView [®] |
| Compatibilidad con smarthphone y aplicación móvil | Sí, App LibreLink [®] | Sí, App FreeStyle Libre 3 [®] |
| Posibilidad de compartir datos y aplicación móvil para ello | Sí, App LibreLink Up [®] | Sí, App LibreLink Up [®] |

Tabla 4. Características de los sistemas de monitorización de CGM Dexcom[®] 46-48,50

| | Dexcom G6[®] | Dexcom G7[®] | Dexcom One[®] |
|--|--|--|--|
| Sistema de monitorización | rtCGM | rtCGM | rtCGM |
| Duración sensor | 10 días | 10 días + 12 horas de periodo de gracia | 10 días + 12 horas de periodo de gracia |
| Inicio monitorización tras inserción sensor | 2 horas | 30 minutos | 2 horas |
| Lugar de inserción | Brazo, parte superior del glúteo y abdomen | Brazo, parte superior del glúteo y abdomen | Brazo, parte superior del glúteo y abdomen |
| Calibraciones | No | No | No |
| Alarmas | De límite De tendencias Predictiva | De límite De tendencias Predictiva | De límite De tendencias |

| | | | |
|--|---|--|---|
| | | Configuración mejorada | |
| MARD (%) | 9,8% en adultos, 7,7% en población pediátrica | 8,1% en adultos y 8,2% en población pediátrica | 9,8% en adultos, 7,7% en población pediátrica |
| Duración transmisor | 3 meses | 10 días (incorporado con sensor) | 90 días |
| Aprobación niños | A partir de 2 años | A partir de 2 años | A partir de 2 años |
| Integración ISCI | Sí, Tandem t:slim X2 [®] , Ypsomed y Diabeloop | Sí, Tandem t:slim X2 [®] | No |
| Software de descarga | Clarity [®] | Clarity [®] | Clarity [®] |
| Compatibilidad con smartphone y aplicación móvil | Sí, App Dexcom G6 [®] | Sí, App Dexcom G7 [®] | Sí, App Dexcom One [®] |
| Posibilidad de compartir datos y aplicación móvil para ello | Sí, App Dexcom Follow [®] | Sí, App Dexcom Follow [®] | Sí, App Dexcom Follow [®] |

Tabla 5. Características de los sistemas de monitorización de CGM Guardian[®] 47,51

| | Guardian 3[®] | Guardian 4[®] |
|--|--|--|
| Sistema de monitorización | rtCGM | rtCGM |
| Duración sensor | 7 días | 7 días |
| Inicio monitorización tras inserción sensor | 2 horas | 2 horas |
| Lugar de inserción | Brazo o abdomen | Brazo o parte superior de glúteo |
| Calibraciones | Sí, cada 12 h | No (opcional) |
| Alarmas | De límite De tendencias Predictiva | De límite De tendencias Predictiva |

| | | |
|--|---|--|
| MARD (%) | 8,7% (3-4 calibraciones día) | 10,64%-10,78% |
| Duración transmisor | 1 año, recargable | 1 año, recargable |
| Aprobación niños | A partir de 7 años | A partir de 7 años |
| Integración ISCI | Sí, MiniMed 640G [®] , 670G [®] y 780G [®] | Sí, MiniMed 780G [®] |
| Software de descarga | Carelink Personal [®] y Carelink Pro [®] | Carelink Personal [®] y Carelink Pro [®] |
| Compatibilidad con smarthphone y aplicación móvil | No | Sí, App Guardian [®] |
| Posibilidad de compartir datos y aplicación móvil para ello | No | Sí, App Carelink Connect [®] |

4. Parámetros de evaluación de resultados

4.1. Hemoglobina glicosilada (HbA1c)

4.1.1. Definición

Es el valor de la fracción de hemoglobina que tiene glucosa adherida, y la cantidad en la que esta proteína glicosilada está presente refleja el nivel promedio de glucosa en sangre durante dos o tres meses, correspondiente al período de vida útil del eritrocito (100 a 120 días)⁵². Resulta de la unión de la glucosa a la valina N-terminal de la cadena β de la hemoglobina⁵³.

4.1.2. Objetivos

Esta proteína es muy importante tanto para el diagnóstico como el seguimiento de los pacientes diabéticos. Clásicamente se ha usado como variable de control metabólico y su relación en el desarrollo de complicaciones crónicas está ampliamente demostrada y estandarizada^{31,54,55}.

Las últimas recomendaciones de la Sociedad Internacional de Diabetes del Niño y el Adolescente (ISPAD) es que sea inferior al 6,5% (48 mmol/mol) para aquellos que pueden alcanzar de forma segura ese objetivo con el apoyo de tecnologías avanzadas (CGM y asa cerrada) y/o donde la búsqueda del objetivo más bajo no agrega una carga tal que la calidad de vida se vea afectada. El objetivo es de HbA1c de $\leq 7\%$ (53 mmol/mol) en todos los demás escenarios³⁰. Las recomendaciones de la ADA son similares, aumentando el límite a 7,5% si⁵⁶:

- Incapacidad de percibir síntomas de hipoglucemia.
- Pérdida de conciencia o historia de hipoglucemia severa.
- Falta de acceso a análogos de insulina, tecnología avanzada de administración de insulina o capacidad para controlar periódicamente la glucosa en sangre y el CGM.
- Con factores no relacionados con la glucemia que elevan la HbA1c (como los “glicadores altos”).

Debe realizarse la medición de forma rutinaria en todas las personas diagnosticadas de diabetes, inicialmente y como parte del seguimiento, con una frecuencia de 3 meses, en población pediátrica, para comprobar si se han alcanzado y mantenido los objetivos glucémicos⁵⁶.

4.1.3. Técnicas

Hay varios métodos para realizar la medición de HbA1c, basados en dos principios: separación de HbA1c de otras fracciones de hemoglobina por cromatografía y electroforesis (diferencias de cargas entre componentes glucados y no glucados de la hemoglobina (Hb)), o dirigiéndose a HbA1c como antígeno con inmunoquímica (diferencias estructurales entre componentes glucados y no glucados).

Más concretamente, hay cuatro métodos de medición⁵⁷:

1. Cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) de intercambio iónico
2. HPLC de afinidad de boronato
3. Inmunoensayo
4. Ensayos enzimáticos

En la actualidad, la HPLC de intercambio iónico es considerada el método de referencia en los laboratorios clínicos, fundamentalmente desde que fuera usada para realizar el

Ensayo sobre Control y Complicaciones de la Diabetes (DCCT), mostrando una fuerte relación entre el riesgo de complicaciones y la HbA1c en DM1, y, posteriormente, el Estudio Prospectivo de diabetes en Reino Unido (UKPDS), que también demostró este riesgo en DM2^{53,58}. Debido a la importancia de la HbA1c demostrada en estos estudios se consideró necesario para la medición de HbA1c métodos estandarizados y así en 1996, la Estandarización Nacional de Glicohemoglobina (NGSP), que mide HbA1c en porcentaje, con el método usado en el DCCT (HPLC de intercambio iónico) y posteriormente en 2001 la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC), que mide la HbA1c en mmol HbA1c/mmol Hb espectrometría de masas⁵⁷ contribuyeron a este objetivo. Este último método se ha aceptado como de referencia, ya que es más específico, y debe usarse para calibración, dado que también es más caro y complicado^{58,59}. Pero han coexistido en el tiempo otros dos métodos de estandarización, los métodos sueco y japonés⁵⁸, representando este último el 70% en 2002 en nuestro país y el 30% restante NGSP⁶⁰.

En cuanto a las unidades, se ha consensuado emitir los resultados de las dos formas: Unidades NGSP/DCCT (%) (con 1 decimal) y IFCC (mmol/mol) (sin decimales), usando la ecuación NGSP/FCC, tanto en la práctica clínica como en las publicaciones científicas^{59,60}. Debido a que todos los sistemas de armonización de resultados (JDS/JSCC (Japón), Mono-Sweden (Suecia), NGSP (EEUU)) han demostrado su trazabilidad y estabilidad con respecto al método de referencia de la IFCC, la conversión a unidades DCCT/NGSP (%) se realizará mediante las ecuaciones que relacionan los distintos sistemas entre sí⁶⁰.

También se han desarrollado los sistemas de determinación rápida de HbA1c (POC en inglés, *Point-of-care*) con la ventaja de un tiempo de análisis rápido y una amplia accesibilidad, facilitando la toma de decisiones de los clínicos. El método se basa en la separación por afinidad de boronato o en el inmunoensayo⁵². En un metanálisis publicado en 2017, Hirst et al., revisaron 1739 registros publicados antes de junio de 2015 en varias bases de datos (Medline, Embase y Web of Science). Los resultados muestran que la mayoría de los dispositivos (9 de 11) tienen un sesgo medio negativo en comparación con los métodos de laboratorio, así como una gran variabilidad en el sesgo entre los dispositivos. Usar dispositivos con un sesgo negativo comparado con el método de laboratorio puede conllevar niveles más altos de glucemia y un riesgo menor de hipoglucemia⁶¹. La decisión de seleccionar un analizador debe ser considerada en función de las necesidades clínicas y un sesgo y una precisión aceptables. El NGSP recomienda que para la certificación del método 37 de 40 pruebas de HbA1c deben

estar dentro del $\pm 6\%$ relativo a la medición estándar de laboratorio de referencia y un CV $< 2\%$ es ampliamente recomendado⁶¹.

4.1.4. Limitaciones

Como la hemoglobina es una proteína que se encuentra en el hematíe, todos los factores que afecten a la vida media de éste, a su permeabilidad o bien, al tipo, cantidad o calidad de la hemoglobina afectan a las mediciones de HbA1c y, por tanto, a su utilidad clínica (Tabla 6)^{31,58,62}. Cuando el resultado de HbA1c no se correlaciona con el nivel de CGM o BGM del paciente deben ser sospechadas las variantes de las hemoglobinas. Sin embargo, la mayoría de los dispositivos en uso en los EEUU son precisos en individuos que son heterocigotos para las variantes más comunes (NGSP.org/interf.asp)^{58,62}. Han sido identificadas alrededor de 900 variantes de hemoglobina. Algunas etnias como la asiática, la sudamericana o los africanos subsaharianos presentan una prevalencia superior de hemoglobinopatías. La prevalencia de hemoglobinopatías en España era muy baja hace unos años, pero está aumentando debido a la inmigración⁵⁸. Hay ensayos de HbA1c disponibles que no demuestran una diferencia estadísticamente significativa en individuos con variantes de hemoglobinas. Otros ensayos tienen diferencias estadísticamente significativas, pero la diferencia no es clínicamente significativa. Individuos afroamericanos heterocigotos para la variante común de hemoglobina HbS tenían una HbA1c más baja en aproximadamente un 0,3% en comparación con los que no tienen el rasgo. Otra variante genética, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa ligada al cromosoma X G202A, portada por el 11% de Individuos afroamericanos, se asoció con una disminución de la A1C de aproximadamente 0,8% en hombres hemicigotos y 0,7% en mujeres homocigotas comparadas con aquellos sin el rasgo⁶². La hemoglobina fetal es la predominante en el feto, siendo sustituida por la hemoglobina A al nacimiento. En ocasiones persiste elevada en el adulto ($> 1\%$): en la persistencia hereditaria de hemoglobina fetal (hasta un 30%) y en las b-talasemias (2–20%). Los analizadores HPLC detectan su presencia, pero puede interferir en la medición de HbA1c dependiendo del analizador y del porcentaje de hemoglobina fetal presente⁶³.

Por otro lado, las hemoglobinas químicamente modificadas, menos frecuentes en niños, también influyen. La Hb carbamylada es la más prevalente, es una forma estable que aparece en pacientes urémicos, siendo su concentración proporcional a la concentración de urea del paciente. Algunos métodos de determinación no son capaces

de distinguir entre ambos tipos de hemoglobina, incrementando falsamente los niveles, sobre todo cuando su concentración es superior al 2%. Otra bastante frecuente es la Hb-acetilada, apareciendo altas concentraciones en mutaciones raras en la estructura de la cadena β . También han sido descritos porcentajes relativamente altos en mujeres embarazadas no diabéticas (1,9 %), en sujetos alcohólicos (2,7 %) y tras la ingestión de ácido acetilsalicílico. Puede interferir en los analizadores HPLC, especialmente si su concentración es superior al 2,5 %⁵⁸.

Además, como la HbA1c refleja directamente el nivel de glucosa promedio, si la glucemia presenta variabilidad con hipoglucemia e hiperglucemia fluctuantes puede dar lugar a la misma medición de HbA1c que un individuo con niveles estables de glucosa. Esto es importante ya que la variabilidad glucémica predice hipoglucemia severa, y en los últimos estudios se ha evidenciado que la variabilidad glucémica es un factor de riesgo independiente para complicaciones a corto y largo plazo^{31,64}.

Tabla 6. Estados clínicos que afectan a la medición de HbA1c.

| Incremento del recambio de glóbulos rojos (disminuyen HbA1c) | Reducción del recambio de glóbulos rojos (disminuye HbA1c) | Interferencias en su detección (incrementan o disminuyen HbA1c) |
|---|---|--|
| Hemorragia aguda | Déficit de hierro, vitamina B12 o folato | Hemoglobinopatías (HbS, HbC, Gratz, etc) |
| Anemia hemolítica | Embarazo: tercer trimestre | Hemoglobinas químicamente modificadas (Hb-carbamilada, Hb-acetilada) |
| Tratamiento de un déficit de hierro, folato o vitamina B12 | Enfermedad renal crónica: uremia | |
| Transfusión sanguínea | | |
| Diabetes con insuficiencia renal crónica y anemia tratada con EPO | | |
| Deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa | | |

| | | |
|------------------------------|--|--|
| Embarazo (segundo trimestre) | | |
| Fibrosis quística | | |
| Quimioterapia | | |

Para estos casos (Tabla 6) el CGM es lo ideal, pero si no está disponible existe la opción de la medición de fructosamina y/o 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)^{31,62}, aunque su relación con los niveles de glucosa promedio y su importancia pronóstica no son tan claros como para HbA1c y CGM⁶².

Fructosamina es el término genérico usado para las proteínas plasmáticas glicosiladas. La vida media de las proteínas séricas es significativamente más corta que la de los eritrocitos, y el grado de glicación es, por lo tanto, reflejo de alteraciones a corto plazo en las concentraciones plasmáticas de glucosa, 2-3 últimas semanas, lo que es consistente con la vida media de albúmina (20 días) que comprende el 80% del total de proteínas séricas³¹. El 1,5-AG se ha propuesto en la evaluación de la variabilidad glucémica. Es estructuralmente similar a la glucosa, debido a esta similitud, la glucosa inhibe la reabsorción renal de 1,5-AG por inhibición competitiva, resultando en una correlación inversa de 1,5-AG con hiperglucemia. Los valores bajos de 1,5-AG son indicativos de hiperglucemia o de fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas de glucosa (excursiones hiperglucémicas). La concentración de 1,5-AG refleja la glucemia durante los 2-14 días anteriores. Predice de forma más precisa cambios en la glucemia que HbA1c y fructosamina⁶⁵.

Por todo esto, con los recursos con los que se dispone actualmente, el clínico no debe basar las modificaciones en la terapia únicamente en la HbA1c.

4.1.5. Variables sociodemográficas

a. Etnia

En varios estudios se ha observado valores de HbA1c más altos en las cohortes africana y afroamericana en comparación con los blancos no hispanos para una glucosa media dada^{62,66,67}. Bergenstal et al. también encuentran estas diferencias siendo hasta 0,4% mayor la HbA1c en pacientes africanos comparados con caucásicos para una misma glucosa promedio. No encuentra esta diferencia en la medición de fructosamina⁶⁶. Estas diferencias no pueden ser totalmente explicadas por factores clínicos,

sociodemográficos o de acceso a la atención sanitaria. Diferencias en la distribución de los factores no glucémicos asociados con la glicosilación de la hemoglobina como la grasa de la dieta, el alcohol o el tabaco, deben ser analizado en las diferentes razas. Además, los polimorfismos genéticos asociado con HbA1c que operan a través de mecanismos "no glucémicos", sus distribuciones a través de la raza y su impacto en la HbA1c deben ser estudiados⁶⁷. Estas diferencias también se han observado en individuos no diabéticos, Cavagnoli et al. en un metaanálisis demuestran que los valores de HbA1c son más elevados en negros, asiáticos y latinos en comparación con las personas blancas. Podrían tener un impacto no solo en el seguimiento de los individuos diabéticos, sino también en el diagnóstico⁶⁸. Aunque aún no se ha encontrado una explicación a estos hallazgos y se desconoce si estas diferencias son clínicamente significativas hay que tenerlo en cuenta evitando usar la HbA1c como parámetro de control de forma aislada.

b. Edad

La concentración de HbA1c en la sangre aumenta a medida que las personas envejecen⁶⁹⁻⁷¹.

Dubowitz et al. observaron que tanto la intolerancia a la glucosa como los niveles de HbA1c aumentan con la edad, con una media de entre 0,085% y 0,094% por cada 10 años de edad incluyendo pacientes diabéticos y no diabéticos, seleccionando estos últimos aumentaba entre 0,07% y 0,08%. Se realizó también ajuste por varias variables (raza, IMC, circunferencia abdominal, triglicéridos/HDL y glucemia en ayunas y a las 2 horas) permaneciendo la relación entre edad y HbA1c significativa estadísticamente. La HbA1c de un individuo de 80 años sin alteraciones en la glucemia sería 3,82 mmol / mol (0,35%) mayor que la de una persona de 30 años⁷⁰.

Masuch et al. también observaron una asociación entre el aumento de la concentración de HbA1c en la sangre y la edad en los participantes del estudio no diabéticos. La relación se mantuvo en los participantes delgados, con sobrepeso y obesos del estudio⁷¹.

Sin embargo, el nivel de HbA1c del 6,5% es el punto de corte actualmente establecido para diagnosticar la diabetes independientemente de la edad. Los autores de este estudio proponen unos valores estratificados por edad ya que piensan que podría afectar a la atención y al diagnóstico de los pacientes usar un valor fijo sin tener en

cuenta la edad. Su implementación en la práctica diaria puede mejorar la atención al paciente⁷¹.

Estos son los valores que encontraron como límite superior según la edad⁷¹:

- Entre 20 y 39 años: HbA1c de 6% (42.1 mmol/mol)
- Entre 40 y 59 años: HbA1c de 6,1% (43.2 mmol/mol)
- Mayores de 60 años: HbA1c de 6,5% (47,5 mmol/mol)

En el estudio comentado previamente observan en consonancia con esto que la especificidad de los criterios diagnósticos basados en la HbA1c para la prediabetes disminuyó sustancialmente con el aumento de la edad⁷⁰.

Esta variación de la HbA1c con la edad puede deberse a los cambios relacionados con la eritropoyesis, el recambio de los eritrocitos, el aclaramiento o el incremento del estrés oxidativo independiente del control metabólico⁷¹.

En el registro de EEUU, *Type 1 Diabetes Exchange* (T1DX), incluyen niños observando la siguiente tendencia en 2016-2018: la HbA1c media durante la infancia aumentó de 8,1% (65 mmol/mol) a los 5 años de edad a 9,3% (78 mmol/mol) entre las edades de 15 y 18 años, con una disminución constante hasta el 8,0% (65 mmol/mol) a los 28 años; la HbA1c media se mantuvo bastante estable alrededor del 7,5%–7,9% (58–63 mmol/mol) más allá de los 30 años⁷².

c. Sexo

Con respecto al sexo hay resultados contradictorios. En el estudio de Masuch et al., comentado anteriormente, se observó una tendencia a que el sexo femenino tuviera la HbA1c más baja⁷¹. En contraste, en estudios en población asiática, observaron lo contrario^{73–75}. La HbA1c subestima la glucosa en ayunas en hombres en comparación con mujeres, encontrándose asociaciones más fuertes de glucosa en ayunas con HbA1c y diabetes diagnosticada en mujeres que en hombres⁷³. Las mujeres tenían valores más altos de HbA1c en comparación con hombres con niveles similares de glucosa en ayunas⁷⁵. Esta diferencia podría deberse a niveles más altos de hierro y hemoglobina en hombres, y por lo tanto menor HbA1c que las mujeres para un determinado nivel de glucemia^{73,75}. Sin embargo, después del ajuste por el nivel de hemoglobina, HbA1c se mantuvo consistentemente más bajo en las mujeres en comparación con los hombres⁷⁵.

Además, las mujeres tienen niveles más fluctuantes de hemoglobina debido a la menstruación, aunque no se sabe en qué medida estos niveles inestables de Hb influyen

en los niveles de HbA1c⁷⁴. Las hormonas sexuales también podrían contribuir a esta diferencia de género^{74,75}, pudiendo afectar los estrógenos a la tasa de glicación⁷⁴.

4.1.6. Datos de control metabólico

Los datos de control metabólico en HbA1c muestran un escaso porcentaje de población controlada.

En el estudio EPIDIAP se incluyeron cerca de 700 pacientes mayores de 18 años de distintas zonas de España presentando el 53,1% una HbA1c <7%. Por grupos, fueron el 31,5% DM1, el 32,7% DM2 con insulina y el 65,4% DM2 con ADOs (antidiabéticos orales) respectivamente⁷⁶.

En el estudio Audiabet realizado en una zona rural de Jaén se incluyeron cerca de 500 pacientes con DM2 mayores de 25 años y solo el 42,4% presentaba la HbA1c<7%⁷⁷ y Lahoz-Rallo et al., en la década anterior, en esta misma Comunidad, encuentran cifras parecidas (39%)⁷⁸. En el estudio AZUER realizado en Castilla La Mancha presentaban un mejor control de la HbA1c, en torno al 50%, también en DM2⁷⁹.

En EEUU se realizó un estudio comparando los cambios en la HbA1c en pacientes con DM2 entre 2007 y 2014 encontrando que el porcentaje que tenía la HbA1c menor de 7,0% disminuyó ligeramente desde el 52,2% (48,7–55,7) a 50,9% (47,2–54,7)⁸⁰.

Mannucci et al., publicaron un metaanálisis donde incluyeron tanto ensayos clínicos como estudios observaciones y concluyeron que para los ensayos clínicos la proporción global de pacientes que alcanzan el objetivo de HbA1c <7 % fue del 36,6 % (IC 95%: 34,1–39,1%), siendo la mayor parte de los estudios incluidos de DM2, la proporción en objetivo de los ensayos de DM1 fue menor, 27,2%. La proporción de pacientes que alcanzaron HbA1c menor que 7 % en los estudios observacionales fueron similares a los reportados en ensayos: 34,4% (30,9–38,0) y 33,3% (26,7–40,7) para los estudios transversales y los longitudinales, respectivamente⁸¹.

Este metaanálisis confirma que sólo una minoría de las personas con diabetes logran alcanzar lo recomendado objetivos glucémicos. Lo que observan también, es un aumento de la proporción de pacientes que alcanzan los objetivos de HbA1c en los ensayos clínicos y estudios observacionales realizados en años más recientes⁸¹.

T1DX muestra el resultado contrario, observa un empeoramiento de la HbA1c entre los 9657 participantes que tenían datos presentes tanto en 2010–2012 (con más de 3 años de duración de la diabetes) como en 2016–2018. Observan un aumento de 7,8% (62 mmol/mol) en 2010–2012 a 8.4% (68 mmol/mol) en 2016–2018, de forma predominante en adolescente y adultos jóvenes⁷². En esta población cumplían el objetivo de la HbA1c <7% el 17% de los pacientes <18 años y el 21% de los adultos, teniendo el 37% de los adultos valores de HbA1c de <7,5%⁷².

En el Registro Internacional Pediátrico SWEET encontraron que entre un 26,32 y un 45,78% según la modalidad de tratamiento cumplían el objetivo de HbA1c <7%, siendo el grupo que menor porcentaje tenía el de inyecciones sin sensor y el que más el de ISCI sin sensor, seguido de cerca de ISCI con sensor (44,11%)⁸².

En España, en Castilla la Mancha se realizó un estudio en 2012 en pacientes >16 años en el que encontraron un porcentaje de HbA1c <7% de solo el 26%⁸³. En pacientes pediátricos, Vázquez et al., encontraron en su población de estudio que el 36,67% de los pacientes con DM1 y MDI cumplían el objetivo de HbA1c <7%⁸⁴.

4.2. Variables glucométricas:

El reciente aumento del uso de tecnologías de CGM ha proporcionado a las personas con diabetes y a los profesionales sanitarios un acceso sin precedentes a una serie de nuevos indicadores del control de la glucosa, teniendo estos dispositivos una doble función, de monitorización para la toma de decisiones terapéuticas y de control metabólico.

Algunos de estos indicadores son útiles para la investigación y otros han sido acogidos con satisfacción por los grupos de pacientes, ya que proporcionan una información sobre la calidad del control de la glucosa que no se capta con las pruebas de laboratorio convencionales⁸⁵.

4.2.1. Indicadores

Hay siete indicadores de la CGM que tienen valor clínico para las personas con diabetes y los profesionales sanitarios, ya que reflejan el control de la diabetes en la práctica clínica:

1. Tiempo en el rango (TIR)
2. Tiempo en rango estrecho (TITR), este es el más reciente³⁰.
3. Tiempo por debajo del rango (TBR)
4. Tiempo por encima del rango (TAR)
5. Coeficiente de variación de la glucosa (CV)⁸⁶.
6. Glucosa promedio
7. Indicador de gestión de glucosa (GMI), este parámetro se utiliza en la GCM como predictor de la HbA1c ⁸⁷.

El TIR es un parámetro intuitivo que proporciona información sobre la proporción de tiempo que el nivel de glucosa de una persona está dentro de un rango objetivo deseado. Sin embargo, dada la distribución sesgada de los posibles valores de glucosa fuera del rango objetivo, el TIR (por sí solo) es un mal indicador de la frecuencia o la gravedad de la hipoglucemia. Por esto, es importante incluir la cantidad y la gravedad del tiempo por debajo del rango (TBR) en cualquier análisis sobre el TIR y, por inferencia, el tiempo por encima del rango (TAR)⁸⁵.

El panel del Congreso *Advanced Technologies and Treatments for Diabetes* (ATTD) llegó a un consenso sobre el punto de corte glucémico del TIR de 70-180 mg/dL para los pacientes con diabetes de todos los grupos de edad. Así, las métricas incluían: el tiempo medio en rango (TIR: 70-180 mg/dL)^{33,88}, el tiempo por debajo del rango (TBR: <70 mg/dL) y el tiempo por encima del rango (TAR: >180 mg/dL). El TBR y el TAR se subdividen en dos niveles de gravedad^{33,34}, siendo el nivel 2 los eventos más graves de hipo e hiperglucemia, respectivamente³³.

El nivel 2 en el TBR, nivel de glucosa en el sensor <54 mg/dL, está relacionado con la disminución del nivel de conciencia y la pérdida de la misma debido a la hipoglucemia, que se asocia con daños en el sistema nervioso central y con mortalidad.

El nivel 2 del TAR, nivel de glucosa en el sensor >250 mg/dL, se asocia con un mayor riesgo de desarrollar cetoacidosis y complicaciones vasculares a largo plazo.

El objetivo principal para un control glucémico óptimo es aumentar la TIR a más del 70%, reduciendo simultáneamente la TBR a menos del 4% y minimizando la hipoglucemia extrema (nivel 2 en TBR, rango de glucosa <54 mg/dL) a menos del 1%³³. Además, es importante reconocer que pequeñas mejoras del 5-10% en la TIR pueden aportar beneficios glucémicos significativos. Se debe destacar que un buen resultado del porcentaje de TIR no debería producirse a expensas de un aumento del porcentaje de TBR³⁴.

El TITR puede ser preferible al TIR cuando se buscan valores más bajos de HbA1c, ya que puede ser más sensible a los cambios glucémicos con niveles promedio más bajos de glucosa en el sensor y también puede caracterizar mejor la variabilidad de la glucosa⁸⁹. Generalmente, los objetivos de TITR se han establecido en el 50%; sin embargo, para alcanzar el objetivo más bajo de HbA1c de $\leq 6,5$, podría requerirse un TITR aún mayor, de $>55\%$ ⁹⁰.

Sin embargo, como siempre, los objetivos glucémicos deben ser individualizados⁸⁵.

4.2.2. Ventajas y desventajas

Estos parámetros presentan múltiples ventajas, tanto para los clínicos como para los pacientes, con respecto a la HbA1c, ya que reflejan mejor la variabilidad glucémica (coeficiente de variación) y el tiempo en el que la glucemia se encuentra en un valor adecuado (tiempo en rango). Además, no presentan las limitaciones en relación con la hemoglobina descritas previamente (variantes, anemia...). Por otro lado, al aportar al paciente información de su glucemia en los últimos 14 días de una forma visual, puede facilitarle la toma de decisiones, empoderándolo en el control de su enfermedad^{91,92}.

Sin embargo, también hay algunas limitaciones. En primer lugar, el TIR es un parámetro calculado a partir de datos de CGM, pero no una medida en sí misma. Hasta la fecha, no hay estandarización internacionalmente aceptada de las mediciones de glucosa con CGM. Tal estandarización es necesaria para garantizar que los resultados de TIR y otras métricas de diferentes sistemas CGM se pueden comparar entre sí⁹³. Otra desventaja es que estas métricas dependen del uso que dé el paciente a su dispositivo de MGI, ya que si tiene una baja adherencia no tendremos información suficiente ni adecuada, por ejemplo, el dispositivo FreeStyle Libre 2[®] es necesario escanearlo cada 8 horas³⁹ y el Guardian 3[®] es necesario calibrarlo a diario⁵¹. Otra es que el acceso a CGM no es universal y puede depender de la ubicación geográfica, la política local de financiación de la atención médica, y nivel socioeconómico. La irritación de la piel es un aspecto negativo significativo de la CGM y es la razón más común para la interrupción³¹. Además, pueden existir algunas interacciones farmacológicas, tanto el paracetamol oral como el intravenoso causan lecturas de glucosa del sensor falsamente elevadas en generaciones más antiguas de sensores que utilizan el método glucosa oxidasa. Sin embargo, la adición de un bloqueador de paracetamol al sensor Dexcom G6[®] evita que esta interferencia se produzca a las dosis recomendadas de paracetamol. La aspirina

causa valores de glucosa del sensor falsamente bajos en pacientes que usan el FreeStyle Libre®, mientras que la vitamina C puede causar valores falsamente altos⁹⁴.

4.2.3. Datos de control glucométrico

En DM2, en un estudio japonés de 999 pacientes estratifican según la HbA1c, los pacientes que cumplen objetivo de HbA1c (<7%) tienen un TIR de 90,5% y un TBR de 0,65% (nivel 1), los que tienen entre 7-8%, un TIR de 78,1% y un TBR de 0%, entre 8-9%, un TIR de 55% y un TBR de 0%, los de peor control (HbA1c >9%) un TIR de 27% y un TBR de 0%. Este estudio incluye distintos antidiabéticos orales e insulina⁹⁵.

Hallström et al. comparan pacientes con DM1 y DM2 con MDI encontrando que la glucemia media es similar 196 y 194 mg/dl respectivamente, pero presentando los pacientes con DM1 mayor tiempo en hipoglucemia (5,1% versus 1%), menor TIR (38,2% vs 45,3%) y mayor CV (41% vs 28%)⁹⁶.

En población pediátrica, Cherubini et al., en un estudio SENCE (*Strategies to Enhance New CGM Use in Early Childhood*) muestra una media del 40% del tiempo (9,6 h/día) entre 70-180 mg/dl⁸⁶. Suzuki et al., encuentran una media de TIR de 50,7±12,2%⁹⁷. Vazquez et al. observan una media de TIR de 58,9±16,6%⁸⁴.

4.2.4. Relación de variables glucométricas con complicaciones crónicas

La evidencia también demuestra que el porcentaje de TIR está directamente correlacionado con el riesgo de retinopatía, microalbuminuria o enfermedad arterial coronaria, lo que se alinea con la asociación entre la HbA1c y el riesgo de complicaciones en el UKPDS^{34,85,86}. Así, el DCCT establece un 9% de riesgo de retinopatía con un TIR entre el 60 y el 70% y un 5% con un TIR > 70%; y un 2% de riesgo de microalbuminuria con un TIR entre el 60 y el 70% y un 3% con un TIR > 70%.^{85,86} Por cada descenso del 10% del TIR aumenta la tasa de riesgo ajustada para la retinopatía un 64% y la de microalbuminuria un 40%⁹⁸. También se ha encontrado asociación con la neuropatía diabética⁹¹.

El Malahi et al. realizaron un estudio 515 pacientes con DM1 con terapia con bomba y rtCGM observando que los individuos con complicaciones microvasculares eran mayores (P < 0,001), tenían una mayor duración de la diabetes (p < 0,001), una HbA1c

más alta ($7,8\pm 0,9$ vs $7,5\pm 0,9\%$, $p < 0,001$), y pasaron menos tiempo en el rango ($60,4\pm 12,2$ vs $63,9\pm 13,8\%$, $p = 0,022$) en comparación con aquellos sin complicación microvascular. TIR fue el único factor de riesgo independiente para hospitalizaciones por hipoglucemia o cetoacidosis, por lo que este parámetro también da información sobre complicaciones agudas⁹⁹.

4.3. Relación entre HbA1c y variables glucométricas

Tomados juntos, HbA1c y glucosa son parámetros esenciales para la óptima evaluación del estado glucémico.

La monitorización intersticial puede ser útil para guiar en la nutrición, la actividad física, prevenir la hipoglucemia y ayudar a manejar la medicación. El TIR, junto al TBR y el TAR, y el GMI proporcionan la información necesaria para un manejo de la diabetes más personalizado. Por otro lado, la HbA1c es actualmente la medición primaria para guiar el manejo de la glucosa y un valioso marcador de riesgo para el desarrollo de complicaciones crónicas⁶².

El TIR se correlaciona de forma inversa con la HbA1c⁸⁵. En una revisión de 18 estudios se observa que por cada cambio absoluto del 10% en el TIR, se modifica 0,8% la HbA1c¹⁰⁰. Es interesante destacar que el CV modifica la relación entre el TIR y la HbA1c/GMI, y debe tenerse en cuenta a la hora de individualizar los objetivos de TIR, independientemente de la edad o del tipo de tratamiento utilizado¹⁰¹. El CV modifica el TIR de la siguiente manera: HbA1c $> 7,8\%$, a mayor CV, mayor sería el TIR; y al contrario, con HbA1c $< 7,8\%$, a mayor CV, menor TIR¹⁰¹.

La HbA1c no da información de la variabilidad glucémica ni de la hipoglucemia. Para pacientes propensos a la variabilidad glucémica, especialmente personas con diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 con insulinopenia grave, el control glucémico se evalúa mejor por la combinación de resultados de BGM/CGM y HbA1c⁶².

Aunque existe cierta variabilidad en la relación entre los niveles medios de glucosa y HbA1c entre diferentes individuos, en general, la asociación entre glucosa media y HbA1c dentro de un individuo se correlaciona a lo largo del tiempo¹⁰².

Un estudio de pequeño tamaño que compara datos de HbA1c con CGM en niños con diabetes tipo 1 encontró una correlación estadísticamente significativa entre HbA1c y

glucosa media en sangre, aunque la correlación ($r = 0,7$) fue significativamente menor que en el estudio *The A1c -Derived Average Glucose (ADAG)*¹⁰³.

En la Tabla 7 se muestra la correlación entre los niveles de A1C y niveles medios de glucosa basados en el estudio ADAG que evaluó la correlación entre HbA1c y BGM y CGM frecuentes en 507 adultos con DM1, DM2 y sin diabetes^{62,104}. La ADA y la Asociación Americana de Química Clínica han determinado que la correlación ($r = 0,92$) en el estudio ADAG es suficiente fuerte para justificar la notificación tanto de la HbA1c como de la glucosa media estimada cuando un médico solicita la HbA1c⁶².

Tabla 7. Estimación glucosa media a partir de HbA1c. HbA1c (Hemoglobina glicosilada). Los datos entre paréntesis son los IC al 95%. HbA1c (Hemoglobina glicosilada). Adaptado de Nathan et al¹⁰⁴.

| HbA1c (%) | mg/dl | Mmol/L |
|------------------|---------------|------------------|
| 5 | 97 (76–120) | 5,4 (4,2–6,7) |
| 6 | 126 (100–152) | 7,0 (5,5–8,5) |
| 7 | 154 (123–185) | 8,6 (6,8–10,3) |
| 8 | 183 (147-217) | 10,2 (8,1-12,1) |
| 9 | 212 (170-249) | 11,8 (9,4-13,9) |
| 10 | 240 (193-282) | 13,4 (10,7-15,7) |
| 11 | 269 (217-314) | 14,9 (12,0-17,5) |
| 12 | 298 (240-347) | 16,5 (13,3-19,3) |

Rodbard analiza la correlación entre glucemia media y el TAR, el TIR y la HbA1c en más de 6000 pacientes con DM1 y DM2 encontrando la máxima correlación entre glucemia media y % en TAR ($r = 0,98$ en DM1, $0,97$ en DM2), siendo menor tanto con el porcentaje en TIR ($r = -0,92$ en DM1, $-0,83$ en DM2) como con la HbA1c ($r = 0,78$ en DM1). Tras 6 meses los cambios de la glucemia media continuaban con una alta correlación con el porcentaje en TAR ($r = 0,95$) y presentaban una baja correlación con HbA1c ($r = 0,52$), siendo intermedia con el TIR ($r = -0,85$). En este estudio concluyen que se puede usar cualquiera de estas tres métricas de CGM (glucemia media, TIR o TAR) como sustituto de HbA1c. Para ellos la glucemia media sería el óptimo ya que la HbA1c, que era el parámetro usado previamente, está basado en que el nivel medio de glucosa es el factor principal responsable de la glicación de la hemoglobina y creen responsables de la débil correlación interferencias, errores de medición y factores que influyen en la HbA1c. Aunque haría falta complementarse con métricas que resuman los riesgos de hipoglucemia y/o caracterización de la variabilidad glucémica¹⁰⁵.

5. Tecnología en diabetes en relación con la administración de insulina

5.1. Sistemas de infusión continua de insulina subcutánea

En los últimos 50 años se han desarrollado los sistemas de infusión subcutánea continua de insulina, comúnmente llamados bombas de insulina, extendiéndose su uso en pediatría en la última década. Están recomendadas para todos los pacientes pediátricos con DM1, independiente de la edad, la glucemia de base o la duración de la DM1¹⁰⁶. Se ha comprobado su seguridad y efectividad para niños, jóvenes y adultos, siendo el método de elección de administración de insulina en menores de 7 años¹⁰⁷.

Se ha demostrado en varios registros en población pediátrica la disminución de la HbA1c con respecto a la terapia con MDI, Sherr et al. analizaron 3 registros entre los años 2011 y 2012: el T1DX de EEUU, el Registro Prospectivo de Seguimiento de la Diabetes (DPV) de Alemania/Austria/Suiza/Luxemburgo, y la Auditoría Nacional de Diabetes Pediátrica Inglesa/Galesa (NPDA), un análisis combinado de 54.410 participantes pediátricos en el que el uso de la bomba se asoció con una HbA1c media más baja (bomba $8,0 \pm 1,2\%$ vs MDI: $8,5 \pm 1,7\%$, $p < 0,001$)¹⁰⁸.

El paciente y el profesional sanitario pueden acceder a los datos de la bomba en esta misma, realizar la descarga o, más recientemente, están disponibles a través del uso compartido habilitado en la nube, facilitando a los profesionales el acceso a los datos. Aportan datos de la infusión de insulina basal y de los bolos de insulina, la insulina pautaada y la insulina administrada, los hidratos de carbono administrados, el cambio de catéter y el AGP¹⁰⁷.

5.1.1. Infusión subcutánea de insulina aislada y asociada con monitorización de glucemia intersticial

Las primeras fueron las bombas no integradas donde el paciente tenía que obtener información de la glucemia para administrar el bolo de insulina. Posteriormente, se empezó a usar de forma conjunta con CGM, en inglés se nombra con las siglas SAPT (*Sensor Augmented Pump Therapy*). Los valores de glucemia se pueden ver en un lector o un teléfono inteligente o a través de la integración directa de los valores en la bomba.

La terapia SAPT proporciona los datos para que una persona con diabetes pueda optar por actuar en lugar de depender de mediciones de glucosa por punción en el dedo en momentos específicos, pero no permite la automatización de la administración de insulina¹⁰⁷.

Un ensayo clínico de 6 meses que compara SAPT con ISCI aislada realizado en pacientes a partir de 12 años (incluyendo adultos) mostró reducciones similares en HbA1c, pero se asoció significativamente con aumento de la exposición a la hipoglucemia en los asignados al azar a la bomba sin sensor. Los que utilizaron el sensor en el grupo SAPT más de un 60% redujeron más su HbA1c¹⁰⁹. En el estudio STAR3 se comparó en niños de 7-12 años (n=82) y adolescentes de 13-18 años (n=74) la terapia con SAPT con MDI y SMBG durante un año. El grupo SAPT tuvo una mayor reducción sostenida en HbA1c, menos tiempo en hiperglucemia y una reducción de la variabilidad de la glucosa. Los niños usaron el sensor 1,5 veces más que los adolescentes y esto se relacionó con una mayor consecución de los objetivos¹¹⁰.

La terapia con SAPT genera una gran cantidad de información sobre cómo se puede optimizar la insulino terapia, pero estos cambios tienen que hacerlo de forma activa el paciente o sus cuidadores, tradicionalmente con el apoyo del profesional (médico o educadora); sin embargo, últimamente se han empleado algoritmos automatizados para ajustar la infusión de insulina¹⁰⁷. ADVICE4U evaluó en 108 pacientes con DM1 entre 10 y 21 años el uso de inteligencia artificial automatizada basada en un sistema de apoyo a la decisión que mostró la no inferioridad de la decisión de la herramienta de apoyo en comparación con las dosis de insulina indicadas por el profesional sanitario. Tres eventos adversos graves relacionados con la diabetes (dos hipoglucemias severas, una cetoacidosis diabética) fueron informado en el brazo médico y ninguno en el brazo de la inteligencia artificial¹¹¹.

5.1.2. Sistema con parada en hipoglucemia y parada predictiva de hipoglucemia

Después comenzaron a detener la infusión ante una hipoglucemia (en inglés LGS, *Low Glucose Suspend System*), durante 2 horas en ausencia de intervención por parte del usuario, pudiendo reiniciarse manualmente en cualquier momento. Los beneficios de este sistema se demostraron por primera vez en el mundo real en el estudio ASPIRE que reclutó a 247 participantes con DM1 a partir de 16 años comparado SAPT con LGS. Las lecturas del sensor de <3,9 mmol/L (<70 mg/dl), <3,3 mmol/L (60 mg/dl) y <2,8 mmol/L (50 mg/dl) se redujeron significativamente sin ningún deterioro en la glucemia

medida por HbA1c, además los eventos hipoglucémicos nocturnos ocurrieron con una frecuencia menor de 31,8% en grupo con umbral de suspensión que en el grupo de control¹¹².

En un estudio con una n de 920 pacientes en Reino Unido, realizado a través de los datos cargados en CareLink®, en el que más de la mitad de los participantes tenían menos de 15 años, se ha comprobado que reduce el tiempo de hipoglucemia comparado con SAPT, 0,8% (0,3–1,7) versus 0,3% (0,1–0,7), también se comparó con parada predictiva, que se comentará más adelante con un tiempo de 0,3% (0,1–0,5)¹¹³.

Una de las preocupaciones con estas paradas ha sido el posible riesgo de que ocurra hiperglucemia o cetoacidosis debido a la suspensión inapropiada de insulina ante lecturas erróneas del lector¹⁰⁷. Sherr et al. realizaron un estudio con respecto a esto con 17 pacientes diabéticos en el que observaron que los niveles de glucemia en sangre, cuerpos cetónicos y de HbA1c eran similares, sí que había una diferencia con los niveles medios de glucosa en ayunas (191±68 (suspensión) vs. 141±75 mg/dL (no suspensión), P <0.0001). Los niveles de beta hidroxibutirato en sangre fueron ligeramente más altos en la mañana después de la suspensión de la insulina, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Esto sugiere que es seguro incluso frente a lecturas de glucosa del sensor potencialmente inexactas¹¹⁴.

Posteriormente se desarrolló la parada predictiva en hipoglucemia (PLGS, *Predictive Low Glucose Suspend System*), en la que se interrumpe la administración de insulina si se predice que la glucemia marcada por el sensor alcanzará 1,1 mmol/L (20 mg/dl) por encima del límite bajo de glucosa preestablecido dentro 30 minutos. El sistema reanuda automáticamente la administración de insulina basal después de la recuperación de la hipoglucemia, con una duración de la suspensión que varía desde un mínimo de 30 minutos hasta un máximo de 120 minutos. Este es el algoritmo que siguen los sistemas MiniMed 640G®, 670G® y 780G® (Medtronic®, Northridge, CA)^{107,115}.

El algoritmo difiere ligeramente en la bomba de insulina Tandem t:slim X2® con tecnología Basal IQ (Tandem, San Diego, CA), está bomba funciona integrada con el sensor Dexcom®. El umbral de suspensión se fija en 4,4 mmol/L (80 mg/dl), la duración mínima de interrupción es de 5 minutos y la reanudación de la infusión de insulina se realizará después de cualquier aumento de los valores de glucosa del sensor^{107,116}.

En un estudio de 154 adolescentes con DM1 con el sistema 640G se aleatorizaron a un grupo con SAPT y otro con LGSP y se observó una reducción en el tiempo <3,5 mmol/L

(<63 mg/dl), sin deterioro de la glucemia, medido por HbA1c, en el grupo PLGS. Esta reducción se observó tanto durante día y noche ($P < 0,0001$)¹¹⁷.

El ensayo PROLOG, realizado en pacientes usuarios de Tandem® (n=103) encontró que el tiempo <70 mg/dl se redujo del 3,6 % al 2,6 % durante un período de 3 semanas en el brazo de PLGS en comparación con el 3,2 % en el brazo de SAPT. Los valores medios fueron 4,4 % al inicio, 3,1 % en el brazo PLGS, y 4,5% en el brazo SAPT, lo que representa una reducción del 31% en el tiempo <70 mg/dL con PLGS. No hubo incremento en la concentración media de glucosa (159 mg/dl en ambos grupos) o porcentaje de tiempo >180 mg/dL (32 % frente a 33 %) ¹¹⁶.

Un metanálisis que incluye datos sobre 493 niños de 6 a 18 años en 5 ensayos clínicos aleatorizados concluyó que existe evidencia de alta calidad de que PLGS es superior a SAP en la disminución del tiempo de hipoglucemia (sensor de glucosa <3,9 mmol/L (<70 mg/dL)/24 h) e hipoglucemia nocturna con una diferencia media absoluta de 17,4 min/d (IC 95%: -19,2, -15,5) y 26,3 min/noche (IC 95%: -35,5, -16,7), respectivamente, sin aumentar el porcentaje de tiempo de hiperglucemia o episodios de cetoacidosis¹¹⁸.

Una particularidad que hay que tener en cuenta es que con un sistema PLGS, en caso de que haya un evento hipoglucémico a pesar de la suspensión de insulina, se debe reducir la ingesta de hidratos de carbono entre 5-10 g para evitar una hiperglucemia posterior¹⁰⁷.

5.1.3. Sistemas de asa cerrada automatizados

Por último, la modalidad “asa cerrada” (*Close Loop*, CL), que actúa tanto en hipoglucemia (con disminución de la basal y parada predictiva) como en hiperglucemia (con aumento de insulina basal y bolos correctores) según la glucemia del sensor¹⁰⁷.

Constan de tres componentes: una bomba de insulina, un sensor de CGM y un algoritmo que determina la administración de insulina. Varios algoritmos han sido ampliamente probados: proporcional-integral-derivado (PID), modelo de control predictivo (MPC) y lógica difusa (*fuzzy logic*). PID calcula la insulina requerida a partir de la diferencia de la glucosa en plasma con respecto al objetivo (Proporcional), el área bajo la curva entre glucosa medida y glucosa objetivo (Integral) y la velocidad de variación de la glucemia (Derivada)¹¹⁹. MPC predice las concentraciones de glucosa en un tiempo futuro determinado y se modifica la infusión de insulina en base a estas para minimizar la diferencia entre los valores predichos y los objetivo^{107,119}. El enfoque de la lógica difusa

modula la administración de insulina en función de un conjunto de reglas que imita el razonamiento de los profesionales de diabetes, que a su vez están basado en el conocimiento médico común y la experiencia de los médicos tradicionales^{107,119}.

Con circuito cerrado híbrido (HCL) solo se ajusta la administración de insulina basal, basado en los valores de glucosa del sensor. Sobre esta base, los sistemas de circuito cerrado híbrido avanzado (AHCL) incorporan bolos de corrección automatizados como parte de la administración de insulina modulada algorítmicamente¹⁰⁷.

Los objetivos del sistema se establecen de dos maneras; un tratamiento hacia el objetivo con un único objetivo de glucosa (por ejemplo, 5,8 mmol/L (105 mg/dl)), como los sistemas MiniMed 670G[®] y 780G[®]; o enfoque de tratamiento hacia un rango de glucemia (por ejemplo 112–160 mg/dl (6,2–8,9 mmol/L)), como Tandem t:slim X2[®] con tecnología Control IQ¹¹⁹.

La necesidad de volver a modo manual se dicta principalmente por los momentos en que los datos del sensor no están disponibles¹⁰⁷.

Múltiples estudios avalan el uso de esta modalidad con la que se obtiene mejor TIR y menor TBR. En el metaanálisis realizado por Weisman et al., que incluye estudios con pacientes pediátricos el tiempo en el objetivo fue un 12,59 % mayor con los sistemas de páncreas artificial (9,02–16,16) ($p < 0,0001$), de una media ponderada de 58,21% para la terapia de bomba convencional ($I^2 = 84\%$). Los sistemas de páncreas artificial reducen el tiempo de hipoglucemia en un 2,45% en comparación con la terapia convencional, lo que equivale a 35 min menos por día en hipoglucemia y una reducción del riesgo relativo del 50%¹²⁰.

Diferenciando por sistemas, en un estudio realizado con el Sistema MiniMed 670G[®], con una n de 59 pacientes, incluyendo niños mayores de 7 años, observaron un mejor TIR en AHCL vs PLGM (70,468.1% vs 57.9611.7%) en 12.568.5% ($p < 0.001$), con mayor mejoría durante la noche (18,8612,9 %, $P < 0,001$). Todos los grupos de edad (niños, 7–13 años, adolescentes, 14–21 años, y adultos, >22 años) demostraron una mejoría, mostrando los adolescentes la mayor mejora (14,46±8,4%). El TIR fue óptimo cuando el punto de ajuste del algoritmo fue de 5,6 mmol/L (100 mg/dL) en comparación con 6,7 mmol/L (120 mg/dL), 72,0±7,9 % vs 64,6±6,9 %, sin hipoglucemia adicional¹²¹.

Con el Sistema Tandem t:slim X2[®] se realizó un ensayo clínico de 6 meses, con 112 pacientes en Control IQ compararon los resultados clasificados por control glucémico basado en HbA1c al inicio del estudio. Todos los subgrupos de HbA1c mostraron una mejora en TIR debido a la reducción de tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia.

Aquellos con HbA1c <6,5 % mejoraron principalmente al reducir las horas nocturnas de hipoglucemia debido a los ajustes automatizados de insulina basal. Aquellos con HbA1c \geq 8.5% mejoraron principalmente por reducir la hiperglucemia diurna y nocturna debido a los ajustes de la insulina basal y los bolos automatizados durante el día¹²².

En los centros SWEET, el uso de bombas y CGM está aumentando, observando de forma paralela un aumento de los pacientes que alcanzan HbA1c<7%, del 21% en 2008 al 34% en 2018⁸².

Además, en los últimos años se han empezado a usar desde el diagnóstico inicial con buenos resultados. McVean et al. observaron que a las 52 semanas el TIR era del 78% en el grupo con terapia intensiva y del 64% en el grupo con MDI sin observar diferencias de eventos adversos¹²³. No mostró un efecto beneficioso sobre la preservación de las células beta, medida mediante la secreción estimulada de péptido C en jóvenes con diagnóstico reciente de diabetes tipo 1^{123,124}. Son capaces de adaptarse a las fluctuaciones en las necesidades de insulina exógena durante el periodo de “luna de miel” pudiendo lograr niveles glucémicos estables¹⁰⁶.

5.2. Plumas inteligentes

No obstante, hay muchos pacientes sobre todo adolescentes, que no quieren usar ISCI, ya que no desean llevar un dispositivo todo el tiempo y las plumas pueden ser más discretas, por lo que también se ha desarrollado la tecnología en este campo. La ISPAD en su última actualización (2024) los recomiendan para estas personas¹⁰⁶.

Las plumas inteligentes o plumas de insulina conectadas se configuran con aplicaciones de teléfonos inteligentes y pueden usarse con o sin CGM. Ayudan a los usuarios a calcular la dosis y a prevenir la acumulación de insulina al realizar un seguimiento de la insulina activa. Las plumas conectadas también capturan datos importantes sobre la dosis y el horario de administración de insulina, generando informes que los médicos pueden utilizar para optimizar la pauta insulínica¹⁰⁶.

Se ha evaluado estos dispositivos viéndose que la mayoría de los usuarios y profesionales los prefieren a las plumas convencionales. Klausmann et al. observaron que el 85% de los participantes preferían la pluma inteligente con función de memoria. Además, el 82 % de los pacientes con diabetes confiaba más en está para administrar sus inyecciones diarias frente al 11%, y el 7% no tenía preferencia. Fue más útil para dar confianza a los pacientes con diabetes sobre cuándo se inyectaron por última vez

(63 %), cuánta insulina se inyectaron por última vez (62 %) y mejorar el manejo de la diabetes (55 %) ¹²⁵.

No obstante, no se ha observado mejoras en el control glucémico medido en HbA1c en comparación con las plumas convencionales ^{126,127}.

El estudio REMIND señaló que los jóvenes que usaron NovoPen ECHO® demostraron mayores tasas de autoinyección en comparación con el modo de administración de insulina utilizado con anterioridad al estudio, que incluyó plumas o jeringas de insulina convencionales. Además, a los médicos les resultó fácil y rápido educar a los usuarios. Los pacientes/cuidadores olvidaron menos inyecciones y reportaron una mayor confianza en el manejo sus inyecciones de insulina ¹²⁷.

En una revisión sistemática reciente sugieren que las plumas inteligentes pueden reducir el uso subóptimo de insulina y el número de dosis olvidadas, lo que optimizaría el control glucémico en personas con diabetes con insulino terapia. La evidencia existente muestra que la satisfacción con estos dispositivos es alta, lo que podría mejorar la adherencia con el tiempo ¹²⁸.

6. Adherencia en relación con la monitorización de glucemia

6.1. Adherencia histórica en relación con el número de controles de glucemia capilar

En Andalucía se realizó una encuesta en un estudio transversal en 178 pacientes pediátricos que analizaba la adherencia al tratamiento con los siguientes ítems: control de glucemia mediante glucómetro, control de cetonemia, adecuación de la infusión de insulina, manejo de raciones de hidratos de carbono y etiquetas nutricionales y actuación ante la hipoglucemia. Obtuvieron en monitorización de glucemia una puntuación de 4,64 sobre 5, usando la mayoría de ellos (83,2%) monitorización exclusivamente capilar. Los pacientes con HbA1c menores, tuvieron mayor adherencia, sin embargo, el coeficiente de asociación fue bajo, por lo que los autores refieren que no pueden generalizar estos resultados. Por otro lado, se observó una relación inversa entre edad y adherencia, también con un coeficiente de asociación bajo ¹²⁹.

En otro estudio realizado también en población pediátrica en Egipto (n=330) la mayoría de los pacientes evaluaban su glucemia en sangre 3 veces al día (67,4%), mientras que la minoría 6 y 7 veces al día (0,57%). Ninguno de los pacientes tenía monitorización

continúa de glucosa. Todos los pacientes medían su glucemia antes del desayuno y de dormir, mientras que el 84,5% medían su glucemia preprandial y el 29% postprandial. El 4,5% lo hacían en hipoglucemia²⁸.

Moreland et al. analizaron 153 pacientes, con una edad entre 8-16 años, estratificados según su Tanner. Con tratamiento con MDI, la frecuencia de SMBG en pacientes pospuberales (Tanner 5) ($3,4 \pm 1,1$) fue significativamente inferior a la frecuencia de SMBG en ambos pubertad pre/temprana (Tanner 1-2) ($4,0 \pm 0,9$) ($p=0,01$) y pubertad media (Tanner 3-4) ($3,9 \pm 1,0$) ($p=0,02$). En pacientes con ISCI, la frecuencia no fue significativamente diferente entre los tres grupos de pubertad. En los grupos de pre/pubertad temprana y pubertad media, SMBG fue similar entre los pacientes en MDI e ISCI. En el grupo pospubertad, los pacientes en tratamiento con ISCI tuvieron una frecuencia significativamente más alta de SMBG ($4,2 \pm 1,2$) que los pacientes en MDI ($3,4 \pm 1,1$) ($p=0,03$)¹³⁰.

Ziegler et al. realizaron un estudio multicéntrico observacional en Alemania y Austria que incluyó 26.723 niños y adolescentes de 0 a 18 años con DM1. En promedio, los pacientes realizaron $4,7 \pm 1,6$ SMBG por día. A lo largo del estudio se comprobó un aumento de la frecuencia de SMBG de 3,2/d en 1995 a 5,1/d en 2006. En el grupo de menores de 6 años la frecuencia fue mayor que en la de 6 a 12 y en la de mayor de 12 años: $6,0/\text{día} \pm 1,9$ frente a $5,3/\text{día} \pm 1,6$ vs $4,4/\text{día} \pm 1,4$ ($p < 0,001$). La frecuencia en los pacientes con ISCI fue mayor de forma significativa: $5,3/\text{día} \pm 1,8$ con ISCI frente a $4,7/\text{día} \pm 1,5$ en pacientes con MDI ($p < 0,001$) y frente a $4,6/\text{día} \pm 1,7$ en pacientes con menos de 3 dosis de insulina ($p < 0,001$)¹³¹.

En cuanto a la población adulta, en un estudio multicéntrico observacional prospectivo, en población española con una n final de 2257 pacientes (incluyendo DM1 y DM2), definiendo como buena adherencia un mínimo de 7 controles a la semana para pacientes con 2 dosis de insulina/día y de 21 controles en aquellos con > 3 inyecciones de insulina al día en la semana previa a la visita basal (recomendaciones de la SED de 2012), el 61,6% mostraron adherencia. Se identificaron variables independientes asociadas con la misma, como es una pauta insulínica de menos de 3 inyecciones diarias (OR: 2,678; IC 95%: 2,048-3,5029; $p < 0,001$), presentar enfermedad vascular periférica (OR: 1,529; IC 95%: 1,077-2,171; $p=0,018$), no consumir alcohol (OR: 1,442; IC 95%: 1,118-1,858; $p=0,005$) y recibir las tiras reactivas a través de las farmacias (OR: 1,275; IC 95%: 1,026-1,584; $p=0,028$)¹³².

En una revisión realizada por Patton describe en adultos un control subóptimo de SMBG (44% para adultos con DM1 y 24% para adultos con DM2) extraído de un estudio

internacional con una n elevada. En los jóvenes, los estudios muestran índices de cumplimiento de SMBG que van del 31 % al 69 %, también subóptimos. En varios estudios en adolescentes con intervenciones con aplicaciones móviles o con incentivos en efectivo mejoran la frecuencia de SMBG¹³³.

6.2. Adherencia en relación con los sistemas de monitorización intersticial

En el ensayo realizado por JDRF, que incluyó pacientes con ISCI y con MDI, observaron que los pacientes mayores de 25 años mostraban más adherencia al sensor ($p < 0.001$), manteniéndose el uso constante a lo largo del tiempo, pero disminuyendo en los grupos de edad de 15 a 24 y de 8 a 14 años este uso. El 83% de los sujetos mayores de 25 años usaron al menos 6 días/ semana el sensor en comparación con el 30% de los sujetos 15-24 años y 50% de los sujetos 8-14 años⁴².

Después del ajuste por edad, otro factor asociado con un uso adecuado después de 6 meses fue la frecuencia de glucemias capilares previas al estudio. Los participantes en todos los grupos de edad que realizaban 6 mediciones/día era más probable que usaran CGM casi a diario comparado con los que lo hacían menos veces. Un mayor porcentaje de valores de glucosa CGM en el rango de 71 a 180 mg/dl durante el primer mes (con menos valores superiores a 180 mg/dl) fueron predictivos de un mayor uso en el mes 6 incluso después del ajuste por la cantidad de uso de CGM⁴³.

El estudio japonés PARCS clasifica como adherentes a los participantes con un uso mayor del 60% del CGM, participaron 45 pacientes de los cuales el 60,9% eran adherentes. En el primer grupo el tiempo que llevaban el sensor era significativamente mayor que en el grupo no adherente ($80,1 \pm 10,8\%$ vs $33,5 \pm 18,1\%$, $p < 0,001$). En este estudio todos los participantes usaban ISCI, ya que cuando se realizó no se podía usar CGM sin ISCI en Japón¹³⁴.

Sousa et al. realizaron un estudio con isCGM (FreeStyle Libre[®]) en 72 pacientes adultos con DM1, de los cuales 55 (76.4%) usaban ISCI. La adherencia se midió mediante la frecuencia de escaneo, y mostró una mediana (p25-p75) de 7 escaneos/día. Los pacientes con obesidad tuvieron una menor adherencia ($p = 0,012$), con una mediana de 3,5 frente a 8 escaneos/día. En este estudio producen un modelo para predecir quién tendrá una menor adherencia, siendo los hombres más jóvenes con niveles de IMC más altos, menos tiempos en objetivo y menor percepción de la necesidad de isCGM¹³⁵.

Por último, Giani et al. observaron que la adherencia en jóvenes con DM1 (n=61) al CGM descendía con el tiempo. El 80% de los pacientes de este estudio usaban ISCI. Al inicio, los jóvenes usaron CGM durante una media de $5,4\pm 0,8$ días/semana, mediana 5,6; a los 3 meses, el uso de CGM tuvo una media de $4,1\pm 2,1$ días/semana, mediana de 4,8; y a los 6 meses, el uso medio de CGM fue de $3,4\pm 2,3$ días/semana, mediana 3,9. Además, a los 3 meses, 9 jóvenes (15%) habían dejado de usar CGM y a los 6 meses, un adicional 3 jóvenes (12 jóvenes en total, 20%) habían dejado de usar CGM. A los 6 meses, 22 jóvenes (36%) estaban usando CGM 6-7 días/semana, mientras que 39 (64%) usaban CGM 0-5 días/semana¹³⁶.

6.3. Barreras en la adherencia

Hace tiempo que se reconoce que la mala adherencia a varios aspectos del control de la diabetes es un obstáculo para el éxito del tratamiento intensivo en adolescentes y adultos jóvenes con diabetes tipo 1.

Existen factores psicosociales y familiares que influyen en la adherencia de los pacientes a los dispositivos para el control de la diabetes. Los pacientes interrumpen la CGM por varias razones como el coste (percibido por sus padres o por ellos mismos), demasiadas alarmas, problemas con el mantenimiento, la sensación de llevar un dispositivo en un cuerpo que está cambiando, llevar varios dispositivos en el cuerpo¹³⁷, dolor asociado con el sensor, problemas con la inserción del sensor, problemas con la tira adhesiva del sensor, problemas con el funcionamiento del sensor correctamente, preocupación por la precisión del dispositivo, interferencia de CGM con actividades diarias y deportes, y reacciones cutáneas debidas al adhesivo del sensor^{133,138}. Estas barreras también se han visto en niños entre 1-8 años a través de entrevistas realizadas a las madres¹³⁹. Se ha observado mejores resultados con el uso de CGM en pacientes con mayor motivación para el control glucémico, mejores recursos de afrontamiento, una mejor comprensión de cómo usar datos de CGM y mayor apoyo familiar, lo que sugiere lo contrario de todos estos podrían ser barreras adicionales para el uso^{133,138}.

Tanebaum et al. realizan una encuesta a 1500 adultos participantes en el T1DX con resultados parecidos: lo más frecuente eran barreras relacionadas con los costos (costo de suministros 61%, costo del dispositivo 57%, cobertura de seguro 57%), seguidas de con la molestia de usar dispositivos (47%) y que no le gusten los dispositivos en su cuerpo (35%). Las más infrecuentes fueron la falta de apoyo de la familia (1-4%) y del

equipo de atención de la diabetes (3-4%). Diferenciando entre CGM e ISCI, en CGM después del costo de los suministros (35%), las razones más comunes fueron molestias por las alarmas (32%), percibir que el dispositivo es inexacto (30%), no les gusta el uso de dispositivos en la diabetes (30%), demasiado tiempo y esfuerzo para usar (29%), y encontrar el dispositivo doloroso para llevar (28%). Para las bombas de insulina, no les gusta el uso de dispositivos en la diabetes (46%) y encontrarlas incómodas/dolorosas (44%), seguido del costo de los suministros (21%) y no confiar en el dispositivo (21%)¹⁴⁰.

Aquellos que reportaron más barreras para usar dispositivos eran más jóvenes, con una duración más corta de la diabetes, mayor HbA1c, niveles más altos de angustia por diabetes y más actitudes negativas sobre ambos tecnología en general y tecnología específica para diabetes¹⁴⁰.

Una mayor participación de los padres podría ser la razón por la que los pacientes en el grupo de seguimiento continuo entre las edades de 8 y 14 años tenían mayor uso del sensor que los pacientes de 15 a 24 años en el estudio de JDRF. En los adolescentes, la transición de la asistencia de los padres en el control de la diabetes al control exclusivo del paciente suele ir acompañada de un deterioro del control glucémico⁴².

Otras razones, observadas con SMBG, son el miedo al dolor y la inyección, la frustración psicológica, no tener información sobre cómo actuar con una glucemia alta, la falta de motivación y en el lugar adecuado para evaluar la SMBG²⁸.

Los pacientes con práctica regular de SMBG están significativamente en desacuerdo con la idea de que el uso del dispositivo en público puede ser un estigma y la ausencia de un lugar inadecuado para hacer SMBG podría ser una barrera para la práctica regular de SMBG ($p < 0,05$). Los adolescentes que practican SMBG alrededor de 4 o 5 veces tienen mejor calidad de vida que otros que con poca frecuencia hacen SMBG y aquellos que hacen SMBG más de 5 veces por día ($p < 0,05$)²⁸.

Otra barrera muy importante es el nivel socioeconómico y cultural. Los niños socialmente desfavorecidos con DM1 tienen muchas menos probabilidades de recibir terapia con bomba de insulina. Las minorías étnicas logran resultados relativamente peores en el tratamiento de la diabetes; experimentan más angustia emocional; y reportan menor calidad de vida que los blancos¹³⁸.

En una revisión de pacientes con DM2 también se observa esto. La relación entre la cultura y el autocontrol de la diabetes es complejo y variado entre no solo diferentes grupos étnicos sino también diferentes géneros, edades y grupo de tratamiento. Clínicos bilingües y biculturales que hablan el idioma nativo de un paciente ayudarán a superar

las barreras de los problemas culturales y lingüísticos. También comentan otras soluciones como proporcionar educación en salud basada en la comunidad a través de su idioma nativo. Esto es más adecuado en lugar de recomendar un gran y centro de educación del hospital urbano donde las personas a menudo se sienten reacias e intimidadas¹⁴¹.

Otro ámbito donde trabajar la mala adherencia es proporcionar una comunicación eficaz entre el médico y el paciente. Los médicos deben comprender el estado psicosocial del paciente. El reconocimiento de las relaciones colaborativas en enfermedades crónicas como la diabetes es muy importante, por ejemplo, proporcionando una razón para el tratamiento recomendado en lugar de decir pacientes qué hacer puede facilitar la participación del paciente en la toma de decisiones en el tratamiento que, a su vez, puede conducir al éxito en la adherencia al eliminar los malentendidos y actitudes negativas hacia el tratamiento. Otras estrategias para mejorar la adherencia son: simplificar el régimen de tratamiento, el uso de preguntas de cribado simples en adherencia en la visita clínica regular, telemonitorización o feed-back telefónico por una enfermera¹⁴¹.

Las comorbilidades también son barreras para el autocuidado. La depresión, en particular, es prevalente en individuos con diabetes y disminuye la capacidad percibida para autocontrolar la enfermedad¹⁴¹.

Por último, los factores clínicos que actúan como barrera incluyen no seguir la guía de tratamiento, creencias, actitudes y conocimientos, interacción paciente-clínico y comunicación, y el sistema de salud. El control de la diabetes es un proceso continuo tanto para los pacientes como los médicos¹⁴¹.

7. Índices de Categorización de control glucométrico (GRI)

Los estándares de atención de la ADA establecen que el TIR medido por un CGM se puede usar para evaluar el control glucémico¹⁴². Sin embargo, por sí solo no da información suficiente. Como alternativa a TIR, se han propuesto varios marcadores compuestos para combinar medidas de control glucémico. Sin embargo, es posible que estos marcadores no reflejen adecuadamente tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia o proporcionen una mayor ponderación para el tiempo en hipoglucemia grave (<54 mg/dl) comparado con el tiempo en hipoglucemia (<70 mg/dl), o para el

tiempo en hiperglucemia grave (>250 mg/dl) con el tiempo en hiperglucemia (>180 mg/dl)⁸⁷.

Recientemente se ha publicado un algoritmo que da como resultado un Índice de Riesgo de Glucemia (GRI) teniendo en cuenta tiempo que está en hipoglucemia grave, hipoglucemia, hiperglucemia e hiperglucemia grave. El TIR está incluido implícitamente porque puede ser calculado restando 100 menos los tiempos comentados anteriormente. El GRI tiene el potencial de establecerse como una estadística útil para evaluar y tratar a los pacientes, identificar a los individuos dentro de una población que necesitan una mayor optimización glucémica, hacer un seguimiento de la calidad de la glucemia en las poblaciones, determinar los efectos glucémicos de los tratamientos prescritos y en investigación, para desarrollar algoritmos para la administración automática de insulina, comparar grupos de individuos y predecir las complicaciones a largo plazo en la diabetes⁸⁷.

El GRI no sustituye a la observación de los parámetros individuales, sino que se trata de una puntuación de resumen o de cribado. Es un único número ponderado según el riesgo de hipoglucemia e hiperglucemia y basado en las opiniones de clínicos experimentados.

Este Índice de Riesgo de Glucemia se ha creado teniendo en cuenta la opinión de expertos a nivel mundial. El análisis de los parámetros estándar en un Perfil de Glucosa Ambulatorio de isCGM muestra que las clasificaciones de la calidad del control glucémico de los clínicos dependen de dos componentes, uno relacionado con la hipoglucemia que da más peso a la glucosa muy baja que a la baja y el otro relacionado con la hiperglucemia que igualmente da más peso a la glucosa muy elevada que a la elevada⁸⁷.

Una diferencia obvia entre el GRI y el TIR es que el GRI es mayor cuando la glucemia es peor y el TIR es mayor cuando la glucemia es mejor. Ambos están en una escala de 0 a 100. Si el patrón de la glucemia es subóptimo, la representación en cuadrícula del GRI indica si el problema es demasiada hipoglucemia, demasiada hiperglucemia o de ambas. Para ello, muestran el componente de hipoglucemia (0%-100%) en el eje horizontal y el de hiperglucemia (0%-100%) en el eje vertical. Un conjunto de líneas diagonales divide el gráfico en cinco zonas de riesgo de glucemia (A-E) correspondiente de los mejores (primero-20 percentil, la A) a los peores (percentil 81-100, la E) quintiles para calidad general de la glucemia (figura 1)⁸⁷.

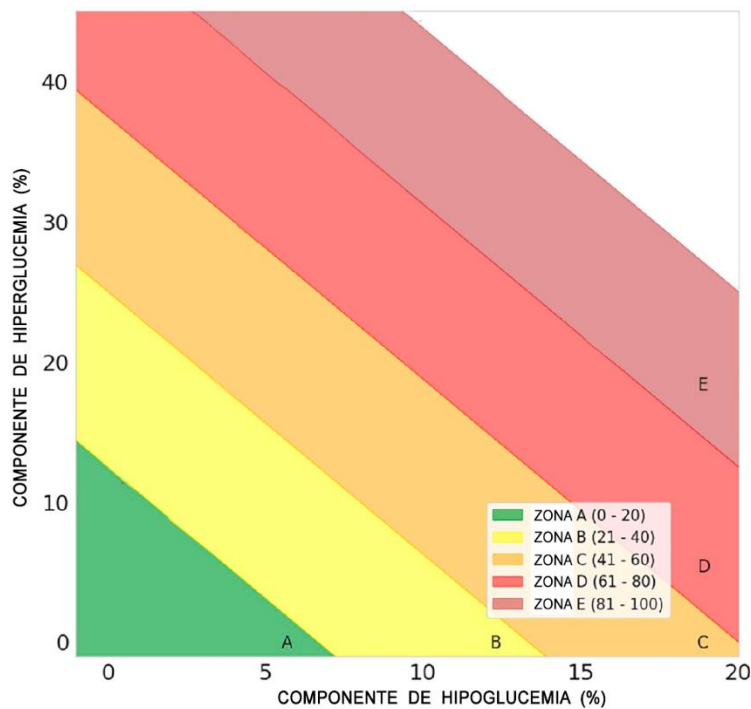


Figura 1. Índice de Riesgo de Glucemia

El TIR como medida única no indica si las lecturas fuera de rango son generalmente demasiado bajas o altas, y no pondera la hipoglucemia como más significativa que la hiperglucemia. Además, no pondera más las desviaciones extremas del rango objetivo que las desviaciones menos extremas⁸⁷.

La discrepancia entre el GRI y el TIR refleja las diferencias en cuanto a la cantidad de tiempo fuera del rango, que fue hipoglucemia frente a hiperglucemia y las contribuciones relativas de bajo, muy bajo, alto y muy alto; porque estos factores se incorporan al GRI, pero no se reflejan en el TIR⁸⁷.

El TIR y el TBR pueden utilizarse conjuntamente de forma eficaz para expresar la calidad del control glucémico¹⁴³. Sin embargo, en comparación con los componentes del GRI, el uso de una combinación de TIR y TBR no se ajustó tan bien a las clasificaciones de los expertos⁸⁷.

Paralelamente, Montaser et al. también publican un estudio con una nueva forma de usar los indicadores glucométricos. Las métricas de CGM estandarizados están altamente interrelacionados y las clasifican en dos bloques separados (MG, TAR, TAR2) y (TBR, TBR2, CV). Estos dos bloques representan la exposición a hiperglucemia (es decir, eficacia del tratamiento) y riesgo de hipoglucemia (es decir, seguridad del tratamiento), respectivamente. Minimizar tanto la exposición a la hiperglucemia como el riesgo de la hipoglucemia conducirá a una mejora en cualquier otra métrica de control

glucémico. Por lo tanto, la exposición a la hiperglucemia y el riesgo de hipoglucemia podría usarse sin modificación adicional para describir las dimensiones principales de un AGP en el contexto de sistemas de asesoramiento o algoritmos de optimización automatizada. El TIR y el TBR se dejarían para la práctica clínica y las conversaciones con los pacientes donde la simplicidad es primordial, pero debería ser evidente que estas dos métricas deben usarse como un par, usando cada una de ellas por separado se pierde una dimensión importante de la diabetes¹⁴⁴.

8. Telemedicina en Diabetes

Por un lado, el registro de parámetros de glucemia intersticial y por otro, la pandemia de COVID-19 han acelerado la telemedicina en diabetes, ya que los datos se almacenan en plataformas y el equipo sanitario puede acceder para analizar estos y tomar decisiones en consecuencia.

Debido al auge de la telemedicina, en China, se ha reunido a un comité de expertos endocrinólogos para compilar un Consenso en el manejo de la telemedicina con las directrices para realizar un uso adecuado de ella, publicado en 2020. En este Consenso definen como población más adecuada la que presenta DM2, pudiendo ser utilizada por cualquier diabético que firme consentimiento informado y sea capaz de interactuar con los telegestores, y excluyen como candidatos pacientes con enfermedades mentales, deterioro cognitivo o complicaciones agudas de la diabetes¹⁴⁵. Por otro lado, deberíamos implementar el cuidado adecuado de la diabetes para aquellos que tienen acceso limitado al sistema de salud, como personas que viven en áreas rurales donde tienen que recorrer largas distancias para acudir a la clínica, personas que están socialmente en desventaja y no puede ser adecuadamente integrados en el sistema sanitario habitual (esto sobre todo en países sin atención sanitaria universal), y aquellos que física o cognitivamente no pueden visitar las instituciones de salud regularmente¹⁴⁶.

En una revisión sistemática, de la efectividad clínica de la telemedicina, realizada de metaanálisis, en la que se incluyen varios campos de la medicina, destaca que, de 39 incluidos, un tercio son en el campo de la Endocrinología, en concreto de la diabetes, ocupando el segundo lugar la Psicología y la Psiquiatría con 7. En esta revisión 9 de los metaanálisis demuestran mejoría de la HbA1c en el grupo de la intervención con telemedicina y 3 resultados similares al grupo control¹⁴⁷.

En pediatría, se han realizado estudios sobre telemedicina en diabetes previamente a la pandemia por Coronavirus. Guljas et al. publican en 2013 una revisión de 8 artículos, encontrando en 6 una mejoría de la HbA1c¹⁴⁸. Posteriormente, de Guzmán et al. en una revisión sistemática publicada en 2020 observan que mediante esta puede mejorar el control glucémico a corto plazo (la mayoría de los estudios tenían una duración de solo 6 meses) en determinadas situaciones y en ningún estudio lo empeoraba¹⁴⁹. Knox et al. realizan otra revisión sistemática, incluyendo ensayos clínicos y otro tipo de estudios. De 9 ensayos clínicos que medían la frecuencia de SMBG en tres mejoraba en el grupo de la intervención, con respecto a la HbA1c de 7 ensayos clínicos, mejoraba en 2. Para la mayoría de los resultados incluidos, se consideró que la relevancia clínica era poca o ninguna¹⁵⁰.

Crossen et al en 2018, en edad pediátrica, realizaron un estudio que duró 6 meses en pacientes con mal control metabólico (HbA1c>8%), realizando visitas telemáticas cada 4-8 semanas, según el valor inicial de la HbA1c, intercaladas con presenciales. Encontraron que la HbA1c disminuía -0,8%, que los pacientes y sus familias se adherían mejor al seguimiento estando un 94% muy satisfechos e, incluso aumentaba el número de visitas presenciales de 3,2/año a 3,7/año¹⁵¹. También ha demostrado su utilidad para el seguimiento de pacientes pediátricos que viven lejos de la ciudad comparando un grupo con visitas presenciales y otro con visitas telemáticas, que se subdividía en combinadas o únicamente telemáticas¹⁵².

8.1. Cambio de paradigma por la pandemia de Coronavirus

La pandemia de la COVID-19 ha tenido un impacto en particular en el seguimiento y la valoración presencial de pacientes con enfermedades crónicas como la diabetes, tanto en la edad pediátrica como en la adulta. Previamente a la aparición de la COVID-19, los recursos destinados a la telemedicina, en especial en la atención subespecializada, eran limitados y un objetivo a largo plazo para la mayoría de los sistemas de salud¹⁵³. Sin embargo, la imposibilidad del seguimiento presencial debido a las restricciones y la necesidad de protección de este grupo vulnerable de pacientes frente a la COVID-19, ha llevado a la necesidad de implementar en un corto periodo de tiempo el seguimiento telemático de los mismos, mediante telemonitoreo de variables como el tiempo en rango y otros parámetros obtenidos a través de la MGI, especialmente en pacientes con DM1. Esto es importante porque un requisito previo para el desarrollo de una clínica virtual de

diabetes es el intercambio fácil de datos entre pacientes y proveedores de atención médica¹⁵⁴.

Antes de la pandemia de COVID-19, se pensaba que los enfoques de telemedicina solo se establecerían en Europa si era posible demostrar en estudios a largo plazo que el uso de la telemedicina genera ahorros significativos en tiempo y costos. Sin embargo, según el Foro COVID-19 en el sitio web de la ISPAD, el establecimiento de estos enfoques ahora está ocurriendo en los centros de diabetes pediátrica de todo el mundo¹⁵⁴.

T1D Exchange Quality Improvement Collaborative (T1DX-QI) es una red de 31 centros diabéticos pediátricos y adultos de diferentes regiones de los EEUU comprometidos en compartir las mejores prácticas con el objetivo de mejorar los resultados para las personas con diabetes. Estas clínicas aceleraron rápidamente la adopción de visitas de telemedicina alrededor del 1% antes de la pandemia hasta el 94,7% de todas las visitas dentro de un mes, completando casi una total transformación digital de la prestación de atención médica para la diabetes tipo 1 a principios de la pandemia. Las visitas telefónicas brindaron oportunidades para llegar a los pacientes que de lo contrario podría haber tenido dificultades para acceder a las visitas virtuales¹⁵⁵.

La información médica requerida (como la HbA1c) y datos del dispositivo para la diabetes (de glucómetros, bombas de insulina, smart pen y monitores continuos de glucosa) puede recopilarse en un laboratorio local y descargarse de forma remota, respectivamente, y luego compartirse virtualmente con el proveedor. En general, los proveedores envían correos electrónicos o invitaciones para una visita. Luego, los pacientes abren y descargan las aplicaciones necesarias en computadoras o dispositivos móviles. La mayoría de las plataformas permiten que los pacientes ingresen a una sala de espera virtual antes de ver al proveedor y/o pueden ser vistos y conectados para una visita solo cuando el proveedor abre la cita¹⁵⁶.

No obstante, si bien cabría esperar un empeoramiento del control glucémico y la adherencia en este grupo de pacientes, los estudios publicados hasta la fecha han recogido que el control de glucemia no se ha visto afectado en pacientes con seguimiento telemático durante la pandemia¹⁵⁷. Variables como el tiempo en rango mejoraron hasta en un 30% de las cohortes que la recogieron, y en todos los casos se observó un monitoreo más preciso y continuado de la glucemia, probablemente en relación con una mayor disponibilidad de tiempo sumado a una mayor preocupación por el riesgo de infección por COVID-19 en caso de precisar atención médica presencial¹⁵⁷.

En el caso de pacientes pediátricos, en uno de los estudios publicados, donde se recogieron los datos de seguimiento de 28 niños afectados de DM1 a lo largo de 3 meses, se observó a su vez que el tiempo en rango y la hiperglucemia mejoraron significativamente, mientras que el tiempo de hipoglucemia no se modificó. Estos resultados se mantuvieron de forma prospectiva durante el resto de los meses con restricciones a causa de la COVID-19¹⁵⁸. En otro estudio español, que incluía 80 pacientes, mejoró el TIR y disminuyó el TBR y el CV, presentando más mejoría los pacientes con MDI y peor control glucémico¹⁵⁹. La generación más joven a menudo ha estado ayudando a los padres para resolver problemas con contraseñas, conexiones, y versiones de software para permitir la comunicación mientras las familias no han podido visitar la clínica. Los retos de la pandemia por COVID-19 promueven la autonomía de jóvenes y sus padres al interpretar los datos y tomar decisiones¹⁵⁴.

9. Plataformas de control para pacientes con DM1

La diabetes es la enfermedad crónica más popular como objetivo de salud en aplicaciones móviles (*mHealth*), seguida de la depresión y el asma. La mayoría de ellas proporcionan principalmente servicios de consulta y telecontrol de diabetes. Los servicios de telecontrol de la diabetes permiten a los proveedores de atención médica hacer un seguimiento a distancia de sus pacientes. La mayoría de las aplicaciones móviles utilizadas para control de la diabetes están diseñadas para varias plataformas y dispositivos¹⁶⁰.

Más allá, en un intento de mejorar la asistencia sanitaria se han empezado a usar algoritmos denominados Care Pathways para enfermedades crónicas, siendo la diabetes una buena candidata. Son herramientas de intervención complejas para la toma de decisiones conjunta y la organización de los procesos de atención para un grupo bien definido de pacientes con un curso clínico predecible durante un período determinado¹⁶¹. Debe tener las siguientes características: una división de las tareas entre el paciente, el sitio web y el profesional; fácil transición de un contacto telemático a uno presencial si precisa y al revés, un tiempo de respuesta máximo¹⁶². Difieren de las guías clínicas en que son desarrollados por un equipo multidisciplinar y se centran en mejorar la calidad y la coordinación del cuidado¹⁶³. Estas herramientas, a través de la información que se obtiene de los GMI, podrían ayudar a la toma de decisiones con el objetivo de mejorar el control metabólico. Los *Care Pathways* en diabetes soportados con tecnología de la información muestran una gran variabilidad en su implementación

práctica, difiriendo en sus objetivos, diseños, procesos e indicadores de resultados. Esto puede ser debido a las distintas necesidades locales y los distintos sistemas de salud, pero dificulta la identificación de criterios generales de un *Care Pathway* en diabetes¹⁶³.

En Reino Unido se ha realizado un sistema que categoriza a los pacientes según su control metabólico, su riesgo de hipoglucemia, su función renal, su riesgo de ingreso, el estado del pie diabético y otros factores como el embarazo, la enfermedad mental o que lleve más de 18 meses sin seguimiento. Teniendo en cuenta esto los distribuye en rojo con necesidad de revisarlo en 3 meses, amarillo con necesidad de revisarlo en 6 meses y verde anualmente, presencial o telemáticamente¹⁶⁴.

Entre los retos que plantea la realización de intervenciones digitales para las enfermedades de larga duración se encuentran la integración de los datos entre las fuentes registradas institucionales y personales para realizar análisis de *big data* y facilitar el uso de la tecnología en las personas con discapacidades, con escasa alfabetización digital, de bajo nivel socioeconómico y en grupos minoritarios¹⁶⁵. Aunque la tecnología ayuda en el manejo de la diabetes, en el momento actual, se debe considerar como complementaria al seguimiento tradicional, ofreciendo beneficios adicionales en el control glucémico, especialmente en individuos con HbA1c más elevada¹⁶⁶. Por este motivo, se han creado varias plataformas, aunque la mayoría no integran la gestión institucional de la salud, tanto para DM1¹⁶⁷ como DM2^{168,169}. Rodríguez-Rodríguez et al. definen como sería una Plataforma holística para el manejo integral de la diabetes. La plataforma para DM1 permitirá dar información sobre decisiones terapéuticas, gracias a los datos que obtiene y el procesamiento que hace de los mismos, con el fin de prevenir un evento no deseado, adoptar decisiones terapéuticas autónomas de forma segura para evitar la hiperglucemia o para mantener la euglucemia en situaciones bien conocidas, y dar consejos terapéuticos, es decir, crear conocimiento valioso ofreciendo pautas que puedan ser de ayuda tanto para el paciente como el personal clínico. También debe estar preparada para hacer frente a una situación de riesgo como es la hipoglucemia, incluso avisando a los servicios sanitarios si hay pérdida de conciencia. Por último, para el intercambio de datos clínicos para cuidadores. Este intercambio de datos a distancia también permitiría a los padres (en el caso de niños diabéticos) y cuidadores de personas mayores controlar desde la distancia¹⁶⁷.

Recientemente, Medtronic® ha desarrollado en esta línea, Care Connect® para el seguimiento remoto de pacientes crónicos, entre ellos los diabéticos, en el que un centro de soporte y una plataforma digital están mediando entre el paciente y el equipo clínico.

Su objetivo principal es optimizar los procesos asistenciales y mejorar los resultados en salud de los pacientes, así como su experiencia y autogestión de su enfermedad. Gracias al análisis de datos, ofrece un triaje basado en las mediciones de glucosa y adherencia descargados en CareLink® para individualizar las citas. En la prueba realizada participaron 66 pacientes (39 adultos y 27 niños) durante 18 meses. Se analizaron 475 descargas observándose una significativa disminución de las descargas rojas, pasando de 65,4% a 26,9% al final del proyecto, lo que implica un mayor control de la enfermedad por parte del paciente. Además, esta plataforma permite que el médico mande recomendaciones personalizadas a cada paciente¹⁷⁰.

10. Calidad de vida en pacientes pediátricos con DM1

En 1994, la OMS definió la calidad de vida como “*la percepción del individuo de su situación en la vida, dentro del contexto cultural y de valores en que vive, y en relación con sus objetivos, expectativas, valores e intereses*”¹⁷¹.

La Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) ha ido cobrando importancia en los últimos tiempos. Se podría definir como la percepción que tiene el paciente de los efectos de una enfermedad o de la aplicación de cierto tratamiento en diversos ámbitos de su vida, especialmente de las consecuencias que provoca sobre su bienestar físico, emocional y social¹⁷². Por lo tanto, es un concepto subjetivo.

La diabetes, una de las enfermedades crónicas en la infancia más prevalentes, afecta a la calidad vida del paciente. Además, hay que tener en cuenta que la evaluación de la CVRS en la infancia y adolescencia tiene ciertas particularidades, ya que la prevalencia de problemas graves de salud y de limitaciones funcionales en estas edades es baja. Para medir la CVRS en niños hay que tener en cuenta la edad, puesto que la enfermedad puede repercutir de manera diferente según la etapa evolutiva en la que se encuentre¹⁷³.

La ISPAD recomienda no solo medir la calidad de vida en niños y adolescentes, sino también otros aspectos psicológicos, como el logro por parte del paciente de objetivos de atención diabética seleccionados por él mismo, la mejora de la adaptación psicosocial y de la autoeficacia¹⁷⁴.

La CVRS entra dentro de las medidas de resultados informadas por el paciente, en inglés *Patient-Reported Outcome Measures* (PROMs). Miden, mediante cuestionarios

validados, las percepciones del paciente acerca de su estado de salud, sus síntomas, su nivel de autonomía o de capacidades, su bienestar o la CVRS¹⁷⁵. Por otro lado, están las PREMs, las medidas de experiencias informadas por el paciente, en inglés *Patient-Reported Experience Measures*, que recogen información de la opinión del paciente acerca de la experiencia mientras recibe atención, se centran en aspectos de la humanidad del cuidado, como ser tratado con dignidad¹⁷⁶. Son un indicador de la calidad de la atención al paciente, aunque no se mide directamente¹⁷⁵.

Borg et al. realizaron un cuestionario teniendo en cuenta PROM y PREM, tanto en DM1 como 2 en Suecia. Usaron para medir PROM bienestar general, estado de ánimo y energía, libre de preocupaciones, manejo de la diabetes, dieta y ejercicio, no limitación por la diabetes o por el nivel de glucosa en sangre y apoyo de otros; como PREM apoyo del equipo de diabetes, continuidad en el cuidado de la diabetes y dispositivos médicos y tratamiento. Encontrando peor puntuación en DM1 en no tener preocupaciones y en estado de ánimo y energía y en DM2 en dieta y ejercicio y presentando una puntuación alta en ambos tipos de DM los ítems de PREM¹⁷⁷. En este estudio no encuentran relación entre la puntuación de la encuesta y el control metabólico (HbA1c, perfil lipídico, TA), lo que confirma que estos parámetros no proporcionan suficiente información sobre la situación de los individuos con diabetes. Girling et al realizaron un cuestionario PREM a pacientes pediátricos con diabetes y observaron que al 82% le importaba el manejo de la hipoglucemia y la hiperglucemia¹⁷⁸.

Son escasos los estudios que analizan calidad de vida en población pediátrica siendo más numerosos en adultos, aunque hay varios a nivel español. Uno de los cuestionarios más usados es el PedsQL™ Versión 3.0¹⁷⁹. Es un instrumento validado, de fácil y rápida aplicabilidad, y estructurado por grupos etarios (de 2 a 4 años; de 5 a 7 años; de 8 a 12 años y de 13 a 18 años). Lo completan los pacientes y cuidadores si tienen 8 años o más, y los cuidadores si son menores de 8 años. Su período de recuerdo es de una semana y está compuesta por 5 dimensiones que comprenden 28 ítems: Síntomas de diabetes (11 ítems), barreras debidas al tratamiento (4 ítems), adherencia al tratamiento (7 ítems), preocupaciones relacionadas con la enfermedad (3 ítems), comunicación de la enfermedad con la sociedad (3 ítems). Estos se puntúan sobre 5, siendo 0 “nunca” y 5 “siempre”. Posteriormente se obtiene la media de la puntuación total, y se convierte a escala de 0 a 100. Los valores más altos indican mejor calidad de vida.

Lacámara et al. analizan en Madrid la calidad de vida de 73 pacientes pediátricos con la escala PedsQL 3.0, se observa que la calidad de vida percibida por los niños es

significativamente mayor que la percibida por los padres (72,32 vs 68,35). Por subapartados, la puntuación más baja se obtiene tanto en niños como en padres en el apartado de afectación en la calidad de vida por preocupaciones acerca de la enfermedad y la más elevada en la calidad de vida relacionada con la comunicación de la enfermedad en sociedad. Los padres presentan de forma significativa peor calidad de vida en barreras debidas al tratamiento y en la relacionada con la adherencia al tratamiento¹⁸⁰.

Álvarez et al. realizan un estudio multicéntrico en Andalucía con 178 pacientes usando también PedsQL 3.0 con una puntuación media global de 72,29. Observan una asociación positiva con la monitorización continua en tiempo real integrado con ISCI, así como con un menor número de hipoglucemias graves y complicaciones renales¹²⁹. Murillo et al. en Cataluña realizan también un estudio multicéntrico con 136 pacientes midiendo la CVRS con EuroQol-5D (EQ-5D-Y) y KIDSCREEN. Concluyen que los pacientes con DM1 tienen menor bienestar físico especialmente en niñas, niños mayores (>11 años), aquellos de familias monoparentales y los que presentan baja adherencia y mal control metabólico¹⁸¹.

JUSTIFICACIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica en la que se ha avanzado a nivel tecnológico en los últimos años. En paralelo se han modificado los indicadores de resultados en salud, utilizando los marcadores glucométricos de los sensores de glucosa intersticial junto con la evaluación de HbA1c.

Desde 2018 se encuentra financiado en Andalucía el dispositivo de monitorización de glucosa intersticial tipo flash FreeStyle Libre 2®, para pacientes pediátricos mayores de 4 años con DM1. A raíz de este hecho, se ha iniciado un uso masivo de este dispositivo, que se diferencia del resto por la necesidad de adherencia activa vehiculizada a través del escaneo del paciente y/o cuidador, haciéndose necesaria la valoración del impacto de esta adherencia en los resultados medibles en salud.

Tras el inicio de la implantación de la monitorización de glucosa intersticial combinada con terapia de MDI o ISCI surgen nuevas terapias de tratamiento que se posicionan como terapias de primera línea, siendo los sistemas de asa cerrada con algoritmos de automatización los que consiguen mejores resultados glucométricos a un mayor coste.

Se necesitan análisis glucométricos rigurosos de la población tratada con MDI e ISCI conectados a sistema FreeStyle Libre® teniendo en cuenta el componente de adherencia que nos permitan justificar y planificar la escalada terapéutica posterior para evitar la inercia terapéutica y llevar a cabo priorización asistencial en los pacientes que no consiguen objetivos.

Estos hechos justifican esta tesis a través de:

- Evaluación prospectiva del sistema de monitorización de glucosa intersticial FreeStyle Libre® en parámetros glucométricos y de HbA1c teniendo en cuenta la adherencia a este dispositivo de pacientes y/o cuidadores.
- Utilización de herramienta de estratificación de resultados glucométricos de pacientes con DM1 que nos permita planificación asistencial.

HIPÓTESIS

1. La adherencia a la tecnología de monitorización de glucosa con sistema de medición FreeStyle Libre® (medida en número de escaneos) mejora el control metabólico, medido en HbA1c.
2. La adherencia a la tecnología mejora el control glucométrico en los pacientes con peor control basal medido en HbA1c.
3. La adherencia a la tecnología de monitorización de glucosa con sistema de medición FreeStyle Libre® (medida en número de escaneos) mejora el control glucométrico, medido en parámetros de monitorización de glucosa intersticial relacionados con hipoglucemia.
4. Los pacientes pediátricos en tratamiento con múltiples dosis de insulina y sistema de monitorización de glucosa intersticial FreeStyle Libre® no consiguen los objetivos de control glucométrico medido en tiempo en rango (TIR) recomendado según el Consenso Internacional de Tiempo en Rango en 2019.
5. Los pacientes pediátricos en tratamiento con múltiples dosis de insulina y sistema de monitorización de glucosa intersticial FreeStyle Libre® no consiguen los objetivos de control glucométrico medido en tiempo por encima de rango (TAR) recomendado según el Consenso Internacional de Tiempo en Rango en 2019.
6. Los pacientes pediátricos en tratamiento con múltiples dosis de insulina y sistema de monitorización de glucosa intersticial FreeStyle Libre® no consiguen los objetivos de control glucométrico medido en tiempo por debajo de rango (TBR) recomendado según el Consenso Internacional de Tiempo en Rango en 2019.
7. Existen diferencias en los pacientes pediátricos en tratamiento con múltiples dosis de insulina y sistema de monitorización de glucosa intersticial FreeStyle Libre® a nivel glucométrico según la edad, siendo peor el control en los pacientes de mayor edad.
8. Existen diferencias en los pacientes pediátricos en tratamiento con múltiples dosis de insulina y sistema de monitorización de glucosa intersticial FreeStyle

Libre® a nivel de adherencia según la edad, siendo peor en los pacientes de mayor edad.

9. Los pacientes con DM1 en edad pediátrica con FreeStyle Libre® en tratamiento con MDI no consiguen los objetivos glucométricos propuestos por las guías.

OBJETIVOS

Proyecto 1: Evaluación basal y prospectiva precoz tras implantación de sensor FreeStyle Libre® en población pediátrica afecta de DM1

1. Evaluación en una población pediátrica afecta de DM1 de un Hospital de Tercer Nivel del impacto de la adherencia en el uso de FreeStyle Libre® en el control metabólico medido en HbA1c, tanto en pacientes con múltiples dosis de insulina como con infusión subcutánea continua de insulina.
2. Evaluación en una población pediátrica afecta de DM1 de un Hospital de Tercer Nivel del impacto de la adherencia en el uso de FreeStyle Libre® en el control glucométrico medido en parámetros de hipoglucemia, tanto en pacientes con múltiples dosis de insulina como con infusión subcutánea continua de insulina.

Proyecto 2: Análisis glucométrico a través de plataforma de gestión de resultados de pacientes pediátricos con DM1

1. Conocer porcentaje de pacientes pediátricos de un Hospital de Tercer Nivel en tratamiento con múltiples dosis de insulina y medición de glucosa intersticial con FreeStyle Libre® que cumple el objetivo de TIR recomendado según el Consenso Internacional de Tiempo en Rango en 2019.
2. Conocer porcentaje de pacientes pediátricos de un Hospital de Tercer Nivel en tratamiento con MDI y medición de glucosa intersticial con FreeStyle Libre® que cumple el objetivo de TAR recomendado según el Consenso Internacional de Tiempo en Rango en 2019.
3. Conocer porcentaje de pacientes pediátricos de un Hospital de Tercer Nivel en tratamiento con MDI y medición de glucosa intersticial con FreeStyle Libre® que cumple el objetivo de TBR recomendado según el Consenso Internacional de Tiempo en Rango en 2019.
4. Evaluar los resultados de control glucométrico y de adherencia en relación con la edad de los pacientes.

MATERIAL Y METODOLOGÍA

Proyecto 1: Evaluación basal y prospectiva precoz tras implantación de sensor FreeStyle Libre® en población pediátrica afecta en DM1

1. Diseño y ámbito

Se trata de un estudio unicéntrico observacional prospectivo tras intervención con una duración de 6 meses realizado en la Unidad de Endocrinología Infantil del Hospital Materno Infantil Regional de Málaga en el año 2018.

2. Criterios de inclusión

- Diagnóstico de DM1 hace más de un año.
- Edad entre 4-18 años.

Criterios de exclusión

- No tener adherencia con el seguimiento en consulta.
- Uso previo de tecnología FreeStyle Libre 1® o cualquier otra tecnología de monitorización de glucosa intersticial.
- Cuidadores afectados de una enfermedad psiquiátrica

3. Variables

3.1. Variables demográficas

- a. Edad: años del paciente en el momento de ser incluido en el estudio (variable cuantitativa discreta).

3.2. Variables de duración de enfermedad y tratamiento

- a. Tiempo de duración de la diabetes: en el momento en el que comenzó el estudio (variable cuantitativa discreta).
- b. Tipo de tratamiento (MDI o ISCI) (variable cualitativa dicotómica).
- c. Insulina diaria total (DDT) (UI/kg/día) (variable cuantitativa continua).
 - c.1. Insulina basal diaria (UI/kg/día) (variable cuantitativa continua).

3.3. Variables de control metabólico y glucométrico

- a. Hemoglobina glicosilada capilar (HbA1c): Esta determinación se realizó a través de una muestra de sangre capilar, obtenida en el Laboratorio del Hospital Materno Infantil Regional de Málaga, el mismo día de la visita, y utilizando para su análisis el sistema del analizador DCA Vantage (técnica inmunoensayo) (variable cuantitativa continua).
- b. Parámetros glucométricos^{88,90}: Se extrajeron los datos, utilizando la plataforma LibreView®, al inicio del estudio, al mes, a los 3 y a los 6 meses de la implantación del sensor FreeStyle Libre 1® teniendo en cuenta los últimos 14 días de su uso antes de acudir a la consulta para recogida de datos.
 - b.1. Tiempo en rango (*Time In Range*, TIR) 70-180: porcentaje de tiempo en el que la glucosa intersticial se sitúa entre 70 y 180 mg/dl, el objetivo según el Panel del ATTD de 2019 es que sea mayor del 70% (variable cuantitativa continua).
 - b.2. Tiempo en rango estrecho (*Time In Tight Range*, TITR) 70-140: porcentaje de tiempo en el que la glucosa intersticial se sitúa entre 70 y 140 mg/dl (variable cuantitativa continua).
 - b.3. Tiempo por debajo de objetivo nivel 1 (*Time Below Range*, TBR nivel 1): porcentaje de tiempo en el que la glucosa intersticial se sitúa por debajo de 70 mg/dl, siendo recomendable que sea inferior al 4% según Consenso 2019 (variable cuantitativa continua).
 - b.4. Tiempo por debajo de objetivo nivel 2 (*Time Below Range*, TBR nivel 2): porcentaje de tiempo en el que la glucosa intersticial se sitúa por debajo de 54 mg/dl, siendo recomendable que sea inferior al 1% según Consenso 2019 (variable cuantitativa continua).
 - b.5. Tiempo por encima de objetivo nivel 1 (*Time Above Range*, TAR nivel 1): porcentaje de tiempo en que la glucemia se sitúa entre 180-250 mg/dl, no es recomendable que supere el 25% según Consenso 2019 (variable cuantitativa continua).
 - b.6. Tiempo por encima de objetivo nivel 2 (*Time Above Range*, TAR nivel 2): porcentaje de tiempo en que la glucosa intersticial se sitúa por encima de 250 mg/dl, no debe sobrepasar el 5% según Consenso 2019 (variable cuantitativa continua).
 - b.7. Número de eventos de hipoglucemia por debajo de 70 (nivel 1): número de eventos en el que la glucemia está por debajo de 70 (variable cuantitativa discreta).

b.8. Número de eventos de hipoglucemia por debajo de 54 (nivel 2): número de eventos en el que la glucemia está por debajo de 54 (variable cuantitativa discreta).

b.9. Coeficiente de variabilidad (CV): medida subrogada de la desviación estándar y el rango intercuartílico, siendo recomendable un porcentaje inferior al 36% según Consenso 2019 (variable cuantitativa continua).

b.10. Promedio de escaneos al día: promedio del número de escaneos diarios llevados a cabo por el paciente en los últimos 14 días (variable cuantitativa continua).

4. Tamaño muestral

Las variables principales analizadas en este estudio fueron el cambio en la HbA1c y el cambio en los parámetros de hipoglucemia.

Para la primera variable, se consideró una reducción clínicamente significativa de al menos 0,4%, con una desviación estándar aproximada de 1,0%. Asumiendo un nivel de significación bilateral de 0,05 y una potencia estadística del 90%, se estimó que la muestra debía incluir al menos 66 pacientes. Considerando una posible tasa de abandono del 10-15%, el tamaño final de muestra requerido se situó entre 73 y 76 participantes.

Para la segunda variable, se buscó detectar una reducción clínicamente relevante del 1,5% en el tiempo en hipoglucemia (definida como <70 mg/dL), con una desviación estándar del 5%. Esta reducción se consideró clínicamente relevante en base a estudios previos, como el IMPACT¹⁸², que incluyó adolescentes y adultos con DM1 y sensor FreeStyle Libre®, donde se demostró que una disminución del 1,0–1,5% en el tiempo en hipoglucemia, especialmente si equivale a 20 minutos o más al día, tenía un impacto significativo en el control y seguridad del paciente. Bajo los mismos supuestos de nivel de significación (5%, dos colas) y potencia estadística (90%), se calculó un tamaño muestral de 117 pacientes. Al considerar un 10-15% de pérdidas, el tamaño final de muestra necesario se estimó entre 129 y 135 pacientes.

5. Diseño estudio

Primero se realizó un entrenamiento tanto a los pacientes y sus cuidadores sobre el funcionamiento del sistema de monitorización de glucosa FreeStyle Libre® como de la

plataforma de LibreView[®], donde se pueden observar los datos recogidos por el sistema FreeStyle Libre[®]. Esta formación la llevó a cabo la educadora y el técnico de Abbot[®] en sesiones grupales de 10 pacientes.

El seguimiento presencial ha consistido en 4 visitas, antes de la implantación (T0) con seguimiento posterior al mes (T1), a los 3 meses (T3) y finalización a los 6 meses (T6) de la implantación.

Los niveles de HbA1c se realizaron de forma basal y a los 1, 3 y 6 meses a través de una muestra de sangre capilar.

Las medidas de hipoglucemia se recogieron usando la plataforma LibreView[®], para ello, se visualizaron los últimos 14 días de recogidas de datos a los 1, 3 y 6 meses. Se midieron, además, el número de escaneos por día, el número total de hipoglucemias (<70 mg/dl), el tanto por ciento de tiempo por debajo de <70 mg/dl y el porcentaje de tiempo en rango (TIR) entre 70-180 mg/dl.

Los pacientes se dividieron en 4 grupos según su número de escaneos, el primero 0-6 escaneos/día, el segundo 7-8 escaneos/días, el tercero 9-11 escaneos/día y el cuarto más de 11 escaneos/día para la evaluación de su adherencia al dispositivo.

5.1. Análisis estadístico

Se ha realizado un análisis descriptivo inicial de las variables, utilizando medidas de tendencia central (media) y dispersión (desviación típica) para las variables cuantitativas.

Para las variables que hayan tenido un seguimiento temporal, estos descriptivos se van a presentar en función del momento del estudio.

Para determinar la normalidad de las variables de estudio se han usado la prueba de Kolmogorov-Smirnov en las variables continuas para determinar la mejor metodología para la posterior comparación según la variable grupo.

Los datos se analizaron utilizando la prueba t de Student pareada para la comparación de medias de observaciones con una distribución normal o Mann Whitney si no seguía esta distribución, Chi cuadrado o prueba de Fisher (cuando Chi cuadrado no puede ser utilizado) para variables cualitativas y ANOVA para comparar diferentes grupos con distribución normal o Kruskal-Wallis si no se puede asumir esta distribución, así como modelos lineales mixtos, que pueden ser más flexibles en el análisis de datos que

incorpora múltiples variables, como el control metabólico y la modalidad de tratamiento con insulina.

Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Los análisis se han realizado mediante el software libre R (<https://www.r-project.org/>).

6. Ética

El estudio fue llevado a cabo de acuerdo con las pautas éticas internacionales para la investigación médica en seres humanos preparadas por el consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS): Ginebra 2002; http://www.ub.edu/rceue/archivos/Pautas_Eticas_Internac.

Todos los pacientes incluidos han sido adecuadamente informados de manera oral y escrita sobre las características y finalidad del estudio y han firmado el consentimiento informado, previamente a su inclusión. El estudio ha sido llevado a cabo de acuerdo con la declaración de Helsinki (Fortaleza 2013). Se ha asegurado en todo momento la seguridad y confidencialidad de la información de los pacientes. La confidencialidad de los datos de cada sujeto ha sido respetada en todo momento. Se ha asegurado que los procedimientos sean adecuados para el cumplimiento del Reglamento (UE) N.2016/679 General de Protección de datos (RGPD).

Todos los datos que pudieran identificar al participante se han mantenido separados del resto de la información recogida. Cada caso del estudio ha contado con un número de identificación que ha sido el que ha figurado en las bases de datos. El análisis de la información se ha realizado siempre de forma agregada y nunca individual. Todos los investigadores implicados en el proyecto se han comprometido a cumplir las normas necesarias para preservar la confidencialidad de la información de los participantes. Los datos personales se han desvinculado permanentemente de los datos clínicos con el fin de proteger la identidad de los participantes. Las bases de datos del estudio han estado protegidas electrónicamente con códigos que han limitado el acceso únicamente a los investigadores del proyecto. El estudio ha sido remitido y evaluado por el Comité Ético Provincial de Málaga y el Ministerio de Salud y Familia en Andalucía (número de aprobación ética: PIGE 0533-2019) (Anexo 1).

Proyecto 2: Análisis glucométrico a través de plataforma de gestión de resultados de pacientes pediátricos con DM1

1. Diseño y ámbito

Se trata de un estudio unicéntrico observacional transversal, llevado a cabo en la Unidad de Diabetes de un Hospital de Tercer Nivel (Hospital Regional Universitario de Málaga). Se estableció como fecha de corte el 31 de enero de 2024, ya que para ese momento se disponía de una base de datos completa, actualizada y validada por el equipo clínico. Esta decisión metodológica permitió asegurar la calidad y la integridad de los datos, lo que garantiza una fotografía precisa del estado de control glucémico de los pacientes en el momento más reciente posible.

2. Criterios de inclusión y exclusión

2.1 Criterios de Inclusión

- Diagnóstico de DM1 desde hace más de un año desde fecha de debut.
- Edad menor o igual a 18 años con diagnóstico de DM1.
- Pacientes que actualmente reciben tratamiento con insulina en modalidad MDI y que usan como sensor de glucemia intersticial FreeStyle Libre 2®.

2.2. Criterios de Exclusión

- No tener adherencia con el seguimiento en consulta.
- Cuidadores afectos de una enfermedad psiquiátrica

3. Variables

Explicadas en profundidad en el apartado de variables del Proyecto 1 (apartado 3, páginas 75-77)

3.1. Variables demográficas

- a. Edad: dividiendo a los pacientes en tres categorías (puntos de corte propuestos por registro SWEET⁸²):
 - 1- 0-6 años

- 2- 6-12 años
- 3- 12-18 años

3.2. Variables de control glucométrico

Parámetros glucométricos, todos, excepto número de escaneos, medidos en porcentaje.

1. Tiempo en rango (Time In Range, TIR) 70-180
2. Tiempo por debajo de objetivo nivel 1 (Time Below Range, TBR nivel 1)
3. Tiempo por debajo de objetivo nivel 2 (Time Below Range, TBR nivel 2)
4. Tiempo por encima de objetivo nivel 1 (Time Above Range, TAR nivel 1)
5. Tiempo por encima de objetivo nivel 2 (Time Above Range, TAR nivel 2)
6. Coeficiente de variación (CV)
7. Promedio de escaneos al día

4. Tamaño muestral

Este estudio se diseñó como un análisis de corte transversal, utilizando los registros clínicos de pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 atendidos en la Unidad de Endocrinología del Hospital Materno Infantil. Finalmente, 397 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.

5. Diseño estudio

5.1 Descripción de Herramienta de categorización

Este proyecto se inició con la creación de una plataforma de gestión de pacientes, que utiliza un modelo de categorización de los mismos, creado por profesionales de las Unidades de Endocrinología, tanto de adultos como pediátricas, de varios hospitales de Andalucía. Esta plataforma, denominada Andiacare, se ha desarrollado a través de un proyecto multicéntrico andaluz con financiación competitiva (PIGE-0533-2019).

La plataforma se ha realizado con las siguientes tecnologías:

- ASP.Net MVC
- Microsoft SQL Server
- Entity Framework
- jQuery
- Linq

- Microsoft identity
- Bootstrap

Contiene varios módulos que forman un flujo principal y dos funciones opcionales. El flujo de trabajo principal comienza con:

1. Detección de archivos y carga de datos estructurados de pacientes.
2. Filtrar a los pacientes por la calidad de sus datos, procediendo a eliminar aquellos que contengan entradas erróneas o datos faltantes en campos marcados como imprescindibles.
3. Verificación de objetivos de ATTD 2019: Siguiendo los objetivos de ATTD 2019 para el tiempo dentro del rango, por debajo del rango o por encima del rango, se realiza una verificación simple de cumplimiento o incumplimiento para cada paciente.
4. Cálculo de estadísticas de los principales campos, pudiendo segmentar subcohortes por rangos de edad, centros de salud de procedencia u objetivos ATTD 2019.
5. Clasificación de pacientes, el sistema aplica tantos algoritmos como se soliciten.

La categorización está basada en una serie de variables que se obtienen a través de la monitorización de la glucosa intersticial de la plataforma LibreView®, utilizándose el consenso sobre los puntos de corte de control glucémico adecuado para pacientes pediátricos con DM1 de la ATTD⁸²:

- Tiempo en Rango (TIR)
- Tiempo por debajo de rango nivel 1 (TBR1)
- Tiempo por encima de rango nivel 1 (TAR1)

Inicialmente hay configuradas 4 categorías o etiquetas (Figura 2):

- Etiqueta Verde: TIR por encima del 70%, TBR1 menor del 4% y TAR1 menor del 25%.
- Etiqueta Ámbar amarillo: TIR mayor del 40% y menor o igual que 70% o TBR1 entre 4 y 11% o TAR1 mayor o igual que 25% y menor del 50%.
- Etiqueta Ámbar naranja: TIR mayor o igual que 25% y menor del 40% o TBR1 mayor o igual a 11% y menor del 20% o TAR1 mayor o igual que 50% y menor de 75%.
- Etiqueta Rojo: TIR menor del 25% o TBR1 mayor del 20% o TAR1 mayor o igual del 75%

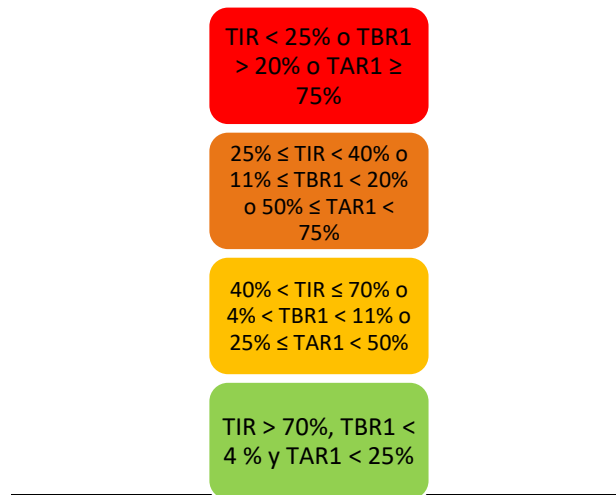


Figura 2. Categorización de los pacientes por etiquetas

Sólo la categoría verde coincide con los tres puntos de corte de consenso, mientras que los demás colores se desvían progresivamente de ellos.

También se ha implantado un sistema de alarma para comprobar que pacientes no hacen un uso correcto del sensor medido en adherencia. Los pacientes tienen baja adherencia al sensor si realizan menos de 10 escaneos al día, que es el número mínimo necesario según el proyecto anterior para disminuir hipoglucemias <70 mg/dl (entre 9-11, ver Tabla 15 en Resultados Proyecto 1, páginas 93-94).

La estrategia de análisis definida utilizando Andiacare se implementó en un paquete R que incluía funcionalidades como:

1. Carga y manejo de datos de cohortes/individuales.
2. Verificación y filtrado de datos por calidad.
3. Medición de las principales variables estadísticas y logros de las metas de ATTD.
4. Comparación de algoritmos de clasificación (Andiacare y GRI).
5. Provisión de informes de cohortes.

5.2. Análisis estadístico

Se ha realizado un análisis descriptivo inicial de las variables, utilizando medidas de tendencia central (media) y dispersión (desviación típica) para las variables cuantitativas y para las variables discretas, porcentaje.

Se realizó un análisis de la prueba de Shapiro Wilk para determinar la normalidad de las variables de estudio.

Posteriormente se estudió si había diferencias significativas entre los rangos de edad con el test no paramétrico Games-Howell test, dado que las muestras tienen diferente tamaño y la homogeneidad de las varianzas puede tener sesgo.

Los análisis de correlación se realizaron utilizando el coeficiente de correlación de Pearson en variables paramétricas y el coeficiente de correlación de Spearman en variables no paramétricas.

Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

El análisis de los datos se llevó a cabo mediante el software libre R (<https://www.r-project.org/>).

6. Ética

El estudio fue llevado a cabo de acuerdo con las pautas éticas internacionales para la investigación médica en seres humanos preparadas por el consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS): Ginebra 2002; http://www.ub.edu/rceue/archivos/Pautas_Eticas_Internac.

Todos los pacientes incluidos han sido adecuadamente informados de manera oral y escrita sobre las características y finalidad del estudio y han firmado el consentimiento informado, previamente a su inclusión. El estudio ha sido llevado a cabo de acuerdo con la declaración de Helsinki (Fortaleza 2013). Se ha asegurado en todo momento la seguridad y confidencialidad de la información de los pacientes. La confidencialidad de los datos de cada sujeto ha sido respetada en todo momento. Se ha asegurado que los procedimientos sean adecuados para el cumplimiento del Reglamento (UE) N.2016/679 General de Protección de datos (RGPD).

Todos los datos que pudieran identificar al participante se han mantenido separados del resto de la información recogida. Cada caso del estudio ha contado con un número de identificación que ha sido el que ha figurado en las bases de datos. El análisis de la información se ha realizado siempre de forma agregada y nunca individual. Todos los investigadores implicados en el proyecto se han comprometido a cumplir las normas necesarias para preservar la confidencialidad de la información de los participantes. Los datos personales se han desvinculado permanentemente de los datos clínicos con el fin de proteger la identidad de los participantes. Las bases de datos del estudio han estado

protegidas electrónicamente con códigos que han limitado el acceso únicamente a los investigadores del proyecto. El estudio ha sido remitido y evaluado por el Comité Ético Provincial de Málaga y el Ministerio de Salud y Familia en Andalucía (número de aprobación ética: PIGE 0533-2019) (Anexo 1).

RESULTADOS

Proyecto 1: Evaluación basal y prospectiva precoz tras implantación de sensor FreeStyle Libre®

1. Evaluación Descriptiva

Se incluyeron 145 pacientes. La edad media es de $11,36 \pm 3,06$ años y la duración media de la enfermedad es $5,2 \pm 3,2$ años. 119 pacientes tenían tratamiento con Múltiples Dosis de Insulina (MDI) y 26 con Infusión Subcutánea de Insulina (ISCI). El control metabólico entre 142 sujetos del estudio se estratificó según la HbA1c inicial $<7,5\%$ ($n=102$) versus $\geq 7,5\%$ ($n=40$) (Tabla 8).

Tabla 8: Características clínicas basales de la población de estudio. Siglas: MDI (múltiples dosis de insulina), ISCI (infusión subcutánea continua de insulina), HbA1c (hemoglobina glicosilada).

| Parametro | Media \pm DE | n= |
|---|------------------|-----|
| Edad (años) | $11,36 \pm 3,06$ | 145 |
| Duración de la diabetes (años) | $5,2 \pm 3,2$ | 145 |
| Media de HbA1c inicial (%) | $7,11 \pm 0,80$ | 142 |
| Media para pacientes con HbA1c $<7,5\%$ al inicio | $6,73 \pm 0,47$ | 102 |
| Media para pacientes con HbA1c $>7,5\%$ al inicio | $8,09 \pm 0,71$ | 40 |
| MDI | | 119 |
| ISCI | | 26 |

En la Tabla 9 se presenta el número de escaneos y parámetros glucométricos durante el seguimiento extraídos de los datos del sensor (al mes, a los 3 meses y a los 6 meses) y la media global.

Tabla 9: Descripción de las variables relacionadas con el uso del sensor recogidas durante el seguimiento. Los valores están representados como media \pm DE. Siglas: N (número), TIR (tiempo en rango), TITR (tiempo en rango estrecho), TBR1 (tiempo en hipoglucemia nivel 1), CV (coeficiente de variación), T1 (medición al mes), T3 (medición a los 3 meses), T6 (medición a los 6 meses).

| | T1 | T3 | T6 | Media global |
|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| Escaneos (n) | 8,44±3,85 | 9,78±5,59 | 9,55±4,63 | 9,44±4,92 |
| TIR 70-180 (%) | 48,62±15,97 | 48,25±15,49 | 47,48±14,81 | 48,11±15,39 |
| TITR 70-140 (%) | 33,76±12,43 | 30,29±11,93 | 28,98±11,61 | 30,39±11,97 |
| TBR1 (%) | 6,18±6,49 | 5,52±4,56 | 5,09±4,07 | 5,58±5,12 |
| Hipoglucemias <70 mg/dl (n) | 11,73±8,78 | 11,12±7,8 | 9,89±6,81 | 10,69±7,57 |
| Hipoglucemias <54 mg/dl (n) | 3,76±4,10 | 3,55±3,7 | 3,53±3,85 | 3,57±3,81 |
| CV (%) | 42.41±9.63 | 41.41±7.82 | 40.76±6.15 | 41.34±7.59 |

2. Evaluación analítica

2.1. Análisis basal según control metabólico medido en HbA1c (<7,5% vs ≥7,5%)

Los grupos han sido estratificados según HbA1c utilizando el punto de corte de 7,5 y se ha analizado las diferencias en edad, tiempo de evolución de DM1, dosis total de insulina y dosis de basal (U/kg/día), no habiéndose encontrado diferencias significativas (Tabla 10).

Tabla 10. Comparación de variables agrupadas en función de HbA1c basal (<7,5% versus ≥7,5%). Los valores están representados como media ± DE. Siglas: DDT (dosis diaria total de insulina), DDBa (dosis diaria basal), HbA1c (Hemoglobina glicosilada).

| | HbA1c <7,5% (N=102) | HbA1c ≥7,5% (N=41) | Valor p |
|--------------------------|---------------------|--------------------|---------|
| Edad (años) | 11,27±2,94 | 11,74±3,26 | 0,403 |
| Tiempo enfermedad (años) | 5,25±3,06 | 5,26±3,76 | 0,609 |
| DDT (Ui/kg/día) | 0,84±0,27 | 0,91±0,23 | 0,173 |
| DDBa (Ui/kg/día) | 0,32±0,12 | 0,38±0,15 | 0,073 |

Posteriormente se estratificó, aparte de por HbA1c <7,5% y ≥7,5%, según la modalidad de tratamiento (ISCI y MDI) obteniendo 4 grupos (Tabla 11). Se observan diferencias significativas en la dosis basal de insulina (Tabla 11)

Tabla 11: Comparación de variables agrupadas en función de HbA1c basal (<7,5% versus ≥7,5%) y de tratamiento (ISCI/MDI). Los valores están representados como media ±. Siglas: ISCI (infusión

subcutánea continúa de insulina), MDI (múltiples dosis de insulina), DDT (dosis diaria total de insulina), DDBa (dosis diaria basal), HbA1c (hemoglobina glicosilada).

| | ISCI-HbA1c <7,5% (N=18) | MDI- HbA1c <7,5% (N=84) | ISCI-HbA1c ≥7,5% (N=8) | MDI- HbA1c ≥7,5% (N=33) | Valor p |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|--------------|
| Edad (años) | 11,44±2,87 | 11,24±2,97 | 11,75±3,88 | 11,74±3,16 | 0,84 |
| Tiempo enfermedad (años) | 6,16±2,1 | 5,05±3,2 | 5,89±3,95 | 5,11±3,77 | 0,321 |
| DDT (Ui/kg/día) | 0,84±0,23 | 0,84±0,28 | 0,78±0,2 | 0,94±0,23 | 0,251 |
| DDBa (Ui/kg/día) | 0,32±0,13 | 0,32±0,12 | 0,26±0,11 | 0,41±0,15 | 0,017 |

Los pacientes fueron categorizados en cinco grupos en función de la HbA1c basal (Tabla 12):

- HbA1c <6,5% (Grupo 1)
- HbA1c 6,5%-7% (Grupo 2)
- HbA1c 7%-7,5% (Grupo 3)
- HbA1c 7,5%-8% (Grupo 4)
- HbA1c >8% (Grupo 5)

Se han encontrado diferencias significativas en la dosis diaria de insulina basal (p=0,04).

Tabla 12: Comparación de variables en pacientes categorizados por el nivel de HbA1c basal. Los valores están representados como media ± DE. Siglas: DDT (dosis diaria total de insulina), DDBa (dosis diaria basal), HbA1c (Hemoglobina glicosilada).

| | HbA1c <6,5% (N=35) | HbA1c 6,5-7% (N=38) | HbA1c 7-7,5% (N=32) | HbA1c 7,5-8% (N=21) | HbA1c >8% (N=17) | Valor p |
|--------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------|-------------|
| Edad (años) | 11,51±2,97 | 10,89±2,80 | 11,62±3,08 | 11,31±3,33 | 12,06±3,34 | 0,652 |
| Tiempo enfermedad (años) | 4,87±3,77 | 4,84±2,47 | 6,37±2,9 | 4,64±3,4 | 5,63±3,93 | 0,093 |
| DDT (Ui/kg/día) | 0,78±0,3 | 0,86±0,26 | 0,91±0,26 | 0,88±0,19 | 0,89±0,25 | 0,527 |
| DDBa (Ui/kg/día) | 0,28±0,13 | 0,32±0,11 | 0,37±0,11 | 0,36±0,15 | 0,4±0,16 | 0,04 |

2.2. Cambios en la HbA1c según control metabólico (HbA1c basal), tratamiento y adherencia

Se observan diferencias significativas al comparar la HbA1c basal con la HbA1c a los 3 y a los 6 meses en el grupo de HbA1c <7.5% basal.

Se observan diferencias significativas al mes y a los 3 meses en el grupo con HbA1c ≥7,5% basal (Tabla 13).

Tabla 13. Evaluación de la HbA1c en distintos puntos de corte temporal y comparado según categoría basal de HbA1c (<7,5% versus ≥7,5%). Los valores están representados como media ± DE. * Valor de p para el cambio en HbA1c desde el inicio. Siglas: HbA1c (Hemoglobina glicosilada)

| Visita | HbA1c <7,5% basal | | HbA1c ≥7,5% basal | |
|---------|-------------------|--------------|-------------------|--------------|
| | % HbA1c | Valor p* | % HbA1c | Valor p* |
| Basal | 6,73±0,48 | | 8,09±0,60 | |
| 1 mes | 6,68±0,54 | 0,66 | 7,66±0,84 | 0,016 |
| 3 meses | 6,97±0,69 | 0,009 | 7,73±0,54 | 0,014 |
| 6 meses | 7,02±0,60 | 0,003 | 7,97±0,87 | 0,28 |

Se representa gráficamente la evolución de la HbA1c según la HbA1c basal y el momento de seguimiento (Figura 3).

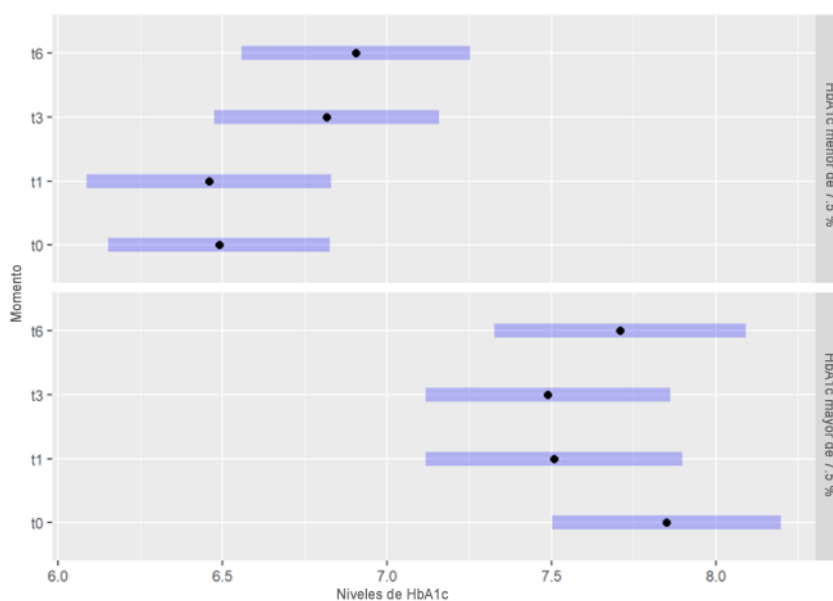


Figura 3. Plot de las medias marginales de HbA1c en función del momento de seguimiento y del grupo de HbA1c basal categorizado.

Se representa gráficamente en *Boxplot* la evolución de la HbA1c en los diferentes puntos de corte en el tiempo estratificados en 5 grupos según HbA1c (Figura 4):

- HbA1c <6,5% (Grupo 1)
- HbA1c 6,5%-7% (Grupo 2)
- HbA1c 7%-7,5% (Grupo 3)
- HbA1c 7,5%-8% (Grupo 4)
- HbA1c >8% (Grupo 5)

En la Figura 4 en el eje de abscisas están los 5 grupos de HbA1c basal y en el de ordenadas la HbA1c y cada medición en un punto de corte en el tiempo diferente (T0, T1, T3, T6) está representada de un color.

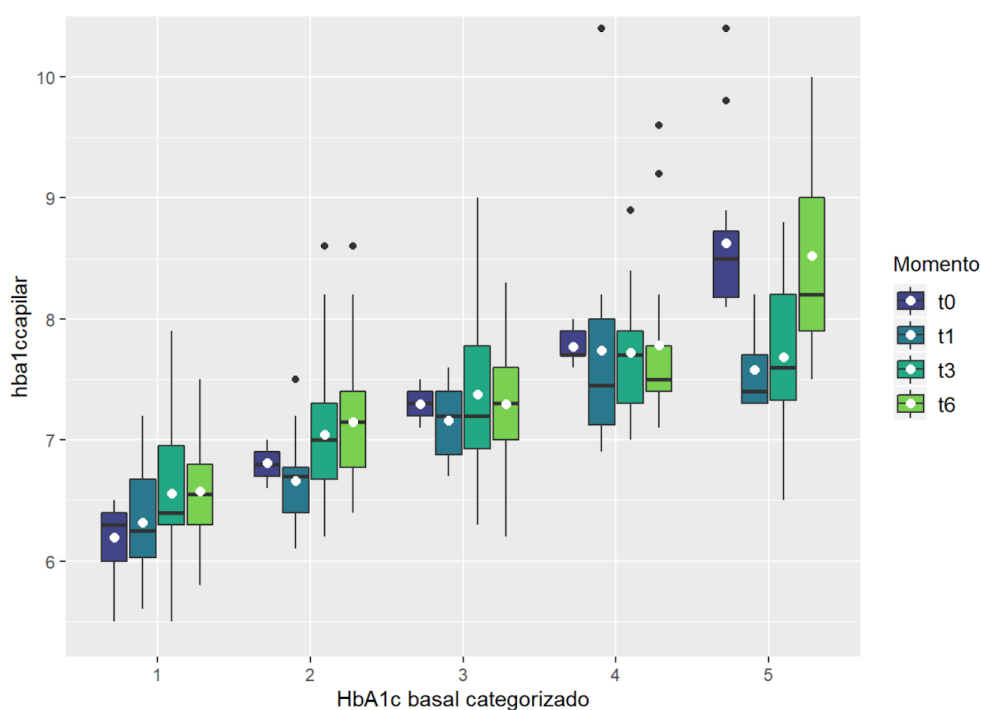


Figura 4. *Boxplot* de los niveles de HbA1c en función de las distintas categorías de control metabólico

En la Figura 5 se estratifica según HbA1c menor de 7,5% e igual o mayor de 7,5% y tipo de tratamiento (MDI e ISCI) (eje de abscisas), estando representado en el eje de ordenadas la HbA1c en los diferentes puntos de corte temporales.

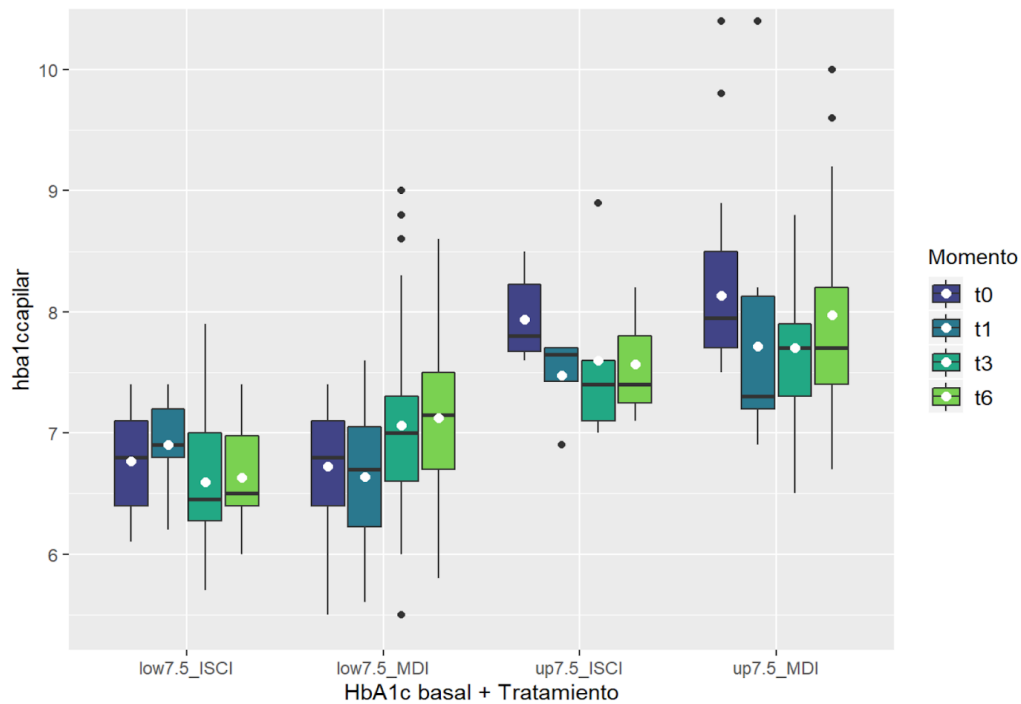


Figura 5. *Boxplot* de los niveles de HbA1c en función del control metabólico y el tratamiento

Han sido analizados los cambios en la HbA1c con respecto al número de escaneos diarios observándose una relación significativa entre el valor de HbA1c y la adherencia medida en número de escaneos diarios (valor $p < 0,001$) con el modelo lineal mixto. En la Figura 6 se puede observar cómo es la relación entre HbA1c y el número de escaneos. El efecto del número de escaneos sobre HbA1c tiene forma de U, la HbA1c es máxima cuando hay menos escaneos, y se va reduciendo en los valores intermedios (entre 15-20 número de escaneos), para volver a elevarse en los valores más altos de número de escaneos.

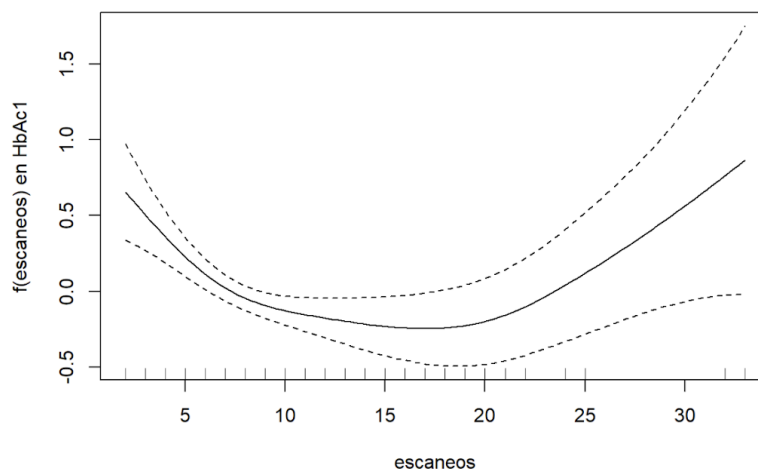


Figura 6. Efectos flexibles del número de escaneos en HbA1c (el intervalo de confianza al 95% se muestra como una línea punteada).

En la Figura 7 se puede observar la primera y la segunda derivadas de la curva estimada por el modelo, lo que permite ver dónde están los puntos de corte (1° derivada) y los puntos de inflexión o puntos donde la curva tiene un máximo o un mínimo (2° derivada). Los puntos de corte serían los puntos donde la primera derivada corta el eje 0. En este caso, se encuentran en 20 escaneos, con un intervalo de confianza entre 11 y 24. Es en este rango de número de escaneos donde se produce el mínimo de HbA1c. En la segunda derivada se observa que el punto de inflexión es 15, por lo que en este punto empezaría a disminuir más lentamente la HbA1c antes de alcanzar el mínimo y comenzar a elevarse de nuevo.

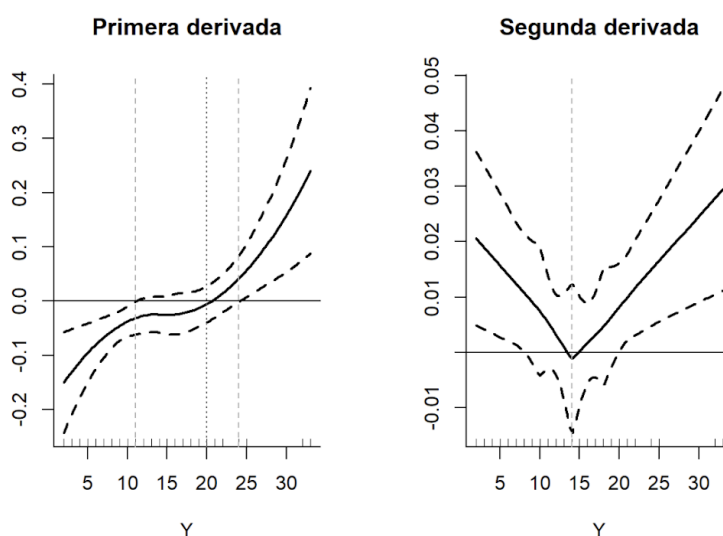


Figura 7: Primera y segunda derivada de la curva ajustada por el modelo que relaciona HbA1c y número de escaneos.

2.3. Evaluación de impacto de adherencia medida en número de escaneos y parámetros de hipoglucemia

En relación con la hipoglucemia, se evaluó utilizando parámetros basados en datos descargados de la plataforma LibreView[®] del sensor FreeStyle Libre[®] durante los 14 días anteriores en cada punto de estudio.

Durante el período de 6 meses de uso de FreeStyle Libre[®], el porcentaje de tiempo <70 mg/dL y el número de eventos de hipoglucemia <70 mg/dL disminuyeron significativamente entre el mes 1 y el mes 6 (Tabla 14). El porcentaje de tiempo <70 mg/dL descendió un 16% ($p=0,04$) y la frecuencia de hipoglucemias <70 mg/dL, un 25% ($p=0,05$) durante el mismo período.

Tabla 14. Medidas de hipoglucemia después del inicio del sistema FreeStyle Libre®. Los valores están representados como media ± DE. *El valor de la p procede del análisis de los cambios a los 6 meses comparados con al mes.

| Medidas de hipoglucemia | 1 mes | 3 meses | 6 meses | Valor p* |
|--------------------------|----------|----------|---------|----------|
| % tiempo < 70 mg/dL | 6,2±4,6 | 5,2±3,7 | 5,2±4,2 | 0,04 |
| Hipoglucemias < 70 mg/dL | 13,2±8,8 | 10,7±7,1 | 9,9±6,9 | 0,05 |

Posteriormente se dividió la muestra en 4 grupos según el número de escaneos: 0-6, 7-8, 9-11 y >11 para relacionar el número de escaneos con los cambios en los parámetros de hipoglucemia (tabla 15).

Para el número de eventos hipoglucemia <70 mg/dL, hubo una reducción significativa de 19,29 hipoglucemias/día a 12,69 hipoglucemias/día a los 6 meses ($p<0,001$), para pacientes con 9-11 escaneos/día, y de 13,57 eventos de hipoglucemia/día a 9,82 eventos de hipoglucemia/día ($p=0,01$) para pacientes con >11 escaneos/día, sin ser significativo el cambio en los dos primeros grupos (0-6 y 7-8). El número de eventos de hipoglucemia <54 mg/dL disminuye de 6,22 hipoglucemias/día a 3,68 hipoglucemias /día ($p=0,01$) durante 6 meses para pacientes con 7-8 escaneos/día, y de 7,50 hipoglucemias /día a 5,03 hipoglucemias /día ($p=0,04$) para pacientes con 9-11 escaneos/día. En este parámetro no hay diferencias en el primer grupo (0-6 escaneos) ni en el último (>11 escaneos), $p=0,455$ y $p=0,897$, respectivamente. Para el porcentaje de tiempo <70 mg/dL, hubo un descenso significativo de 5,89% a 3,88% ($p=0,023$) de 1 a 6 meses en los pacientes con más tasas de escaneo (>11 escaneos/día), presentando también una disminución de 6,64% a 5,26% con 7-8 escaneos ($p=0,169$) y de 7,92% a 6,52% con 9-11 ($p=0,14$) sin ser tampoco significativa.

Tabla 15. Relación entre la tasa de escaneos diarios y el cambio en la hipoglucemia. Los valores están representados como media ± DE. *El valor de la p procede del análisis de los cambios a los 6 meses comparados con al mes.

| Número de eventos de hipoglucemia <70 mg/dl | | | | |
|---|------------|------------|------------|------------------|
| Número de escaneos diarios | 1 mes | 3 meses | 6 meses | Valor p |
| 0-6 | 8,22±0,96 | 7,74±0,50 | 5,97±0,45 | 0,06 |
| 7-8 | 13,30±1,15 | 9,81±0,68 | 11,16±0,60 | 0,1 |
| 9-11 | 19,29±1,66 | 13,27±0,71 | 12,69±0,66 | <0,001 |
| >11 | 13,57±1,34 | 12,37±0,68 | 9,82±0,55 | 0,01 |
| Número de eventos de hipoglucemia <54 mg/dl | | | | |

| Número de escaneos diarios | 1 mes | 3 meses | 6 meses | Valor p |
|--|-----------|-----------|-----------|-------------|
| 0-6 | 1,93±0,37 | 2,73±0,29 | 2,28±0,28 | 0,455 |
| 7-8 | 6,22±0,83 | 3,00±0,38 | 3,68±0,34 | 0,01 |
| 9-11 | 7,50±1,12 | 4,54±0,42 | 5,03±0,42 | 0,04 |
| >11 | 3,38±0,65 | 3,45±0,35 | 3,28±0,32 | 0,897 |
| Porcentaje de tiempo con glucosa <70 mg/dL | | | | |
| Número de escaneos diarios | 1 mes | 3 meses | 6 meses | Valor p |
| 0-6 | 4,75±0,55 | 4,94±0,37 | 4,83±0,41 | 0,909 |
| 7-8 | 6,64±0,69 | 5,48±0,51 | 5,26±0,41 | 0,169 |
| 9-11 | 7,92±0,81 | 6,21±0,47 | 6,52±0,47 | 0,14 |
| >11 | 5,89±0,81 | 4,53±0,39 | 3,88±0,34 | 0,03 |

Se comparó, usando un modelo con efectos lineales, si el tipo de tratamiento (MDI versus ISCI) influía en estos tres parámetros de hipoglucemia, así como en el control metabólico basal (HbA1c<7,5% y HbA1c≥7,5%) en T6. Se observó que el tipo de tratamiento (MDI versus ISCI) influye significativamente en el número de eventos de hipoglucemia <70 mg/dl (p= 0,000), número de eventos de hipoglucemia <54 mg/dl (p= 0,004) y en el porcentaje de glucosa < 70 mg/dl (p 0,000). No se encontraron diferencias significativas según control metabólico basal medido en HbA1c (Tabla 16).

Tabla 16. Impacto en hipoglucemia del tipo de tratamiento y del control metabólico a los 6 meses de implantación. Los valores están representados como estimado ± DE. Siglas: MDI (múltiples dosis de insulina), ISCI (infusión subcutánea continua de insulina), HbA1c (hemoglobina glicosilada).

| Número de eventos de hipoglucemia <70mg/dl | | | |
|---|--------------|---------|--------------|
| | Estimado | Valor t | Valor p |
| Intersección | 2,605±0,227 | 22,339 | 0,000 |
| MDI vs ISCI | -0,459±0,125 | -3,675 | 0,000 |
| HbA1c<7,5% vs ≥7,5% | -0,106±0,112 | -0,942 | 0,347 |
| Número de eventos de hipoglucemia <54 mg/dl | | | |
| | Estimado | Valor t | Valor p |
| Intersección | 1,456±0,184 | 7,893 | 0,000 |
| MDI vs ISCI | -0,578±0,197 | -2,940 | 0,004 |

| | | | |
|---------------------------------|--------------|---------|--------------|
| HbA1c<7,5% vs ≥7,5% | 0,062±0,175 | 0,351 | 0,726 |
| Porcentaje de glucosa <70 mg/dl | | | |
| | Estimado | Valor t | Valor p |
| Intersección | 1,964±0,122 | 16,082 | 0,000 |
| MDI vs ISCI | -0,474±0,131 | -3,614 | 0,000 |
| HbA1c<7,5% vs ≥7,5% | -0,086±0,117 | -0,737 | 0,462 |

Proyecto 2: Análisis glucométrico a través de plataforma de gestión de resultados de pacientes pediátricos con DM1

1. Evaluación descriptiva

En el presente estudio se ha realizado el análisis transversal de 397 pacientes en tratamiento con múltiples dosis de insulina y portadores de sensor FreeStyle Libre 2®.

1.1. Análisis descriptivo demográfico

En la Figura 8 se puede observar la distribución gráfica por edades, siendo el grupo mayoritario los pacientes entre 12-18 años con una edad media de 12,91 ($\pm 3,03$).

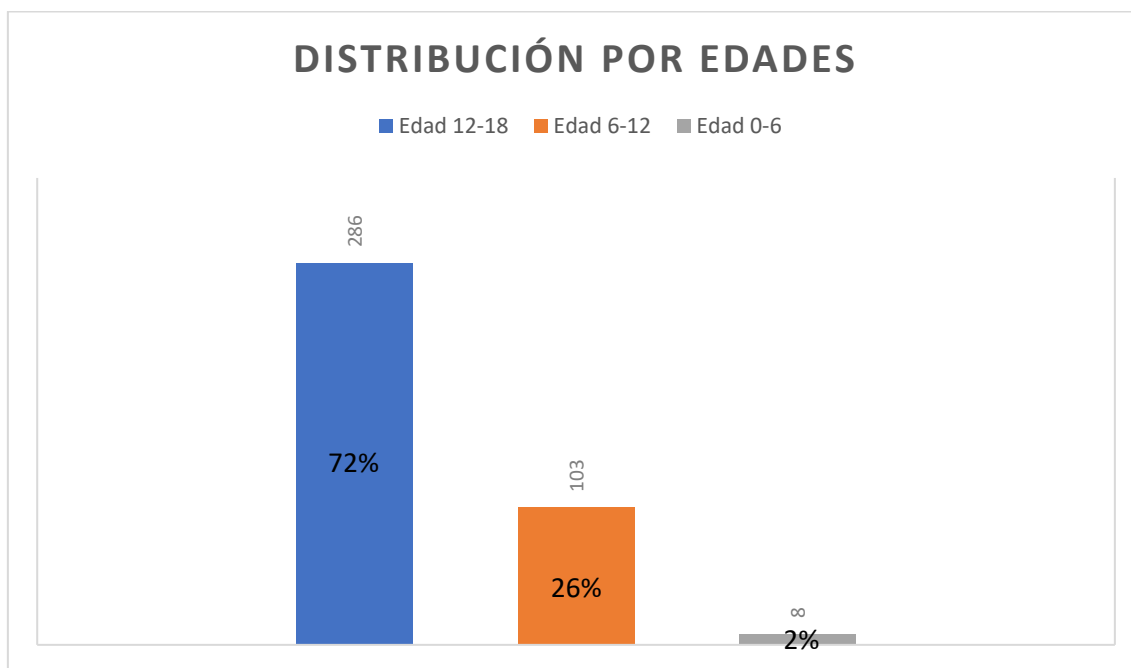


Figura 8. Distribución de los 397 pacientes pediátricos con FreeStyle Libre 2® y MDI por edades en el momento del corte transversal

1.2. Análisis descriptivo de variables glucométricas

En nuestra cohorte de pacientes la media de TIR es 56,65% ($\pm 19,48$). En cuanto al TAR en nivel 1 es de 40,3 \pm 20,00%, siendo la media de TAR nivel 2 de 14,93 \pm 14,32%. La media de TBR1, es de 3,04 \pm 3,84%. La media de escaneos diarios fue de 12,84 \pm 10,67 (Tabla 17).

En la Figura 9 quedan representados de forma lineal todos los pacientes incluidos ordenados de menor TIR a mayor TIR.

Tabla 17. Descripción de los parámetros glucométricos de la cohorte. Todos los valores excepto número de escaneos están expresados en porcentaje. Los valores están representados como media \pm DE. Siglas: TAR2 (tiempo por encima de rango severo nivel 2), TAR1 (tiempo por encima de rango nivel 1), TIR (tiempo en rango), TBR1 (tiempo por debajo de rango nivel 1), TBR2 (tiempo por debajo de rango severo nivel 2).

| | Media | Mínimo | Máximo |
|--------------------|-------------------|--------|--------|
| TAR2 | 14,93 \pm 14,32 | 0 | 74 |
| TAR1 | 40,31 \pm 20,00 | 0 | 94 |
| TIR | 56,65 \pm 19,49 | 6 | 99 |
| TBR1 | 3,04 \pm 3,84 | 0 | 31 |
| TBR2 | 2,73 \pm 3,85 | 0 | 31 |
| Número de escaneos | 12,84 \pm 10,65 | 0 | 78 |

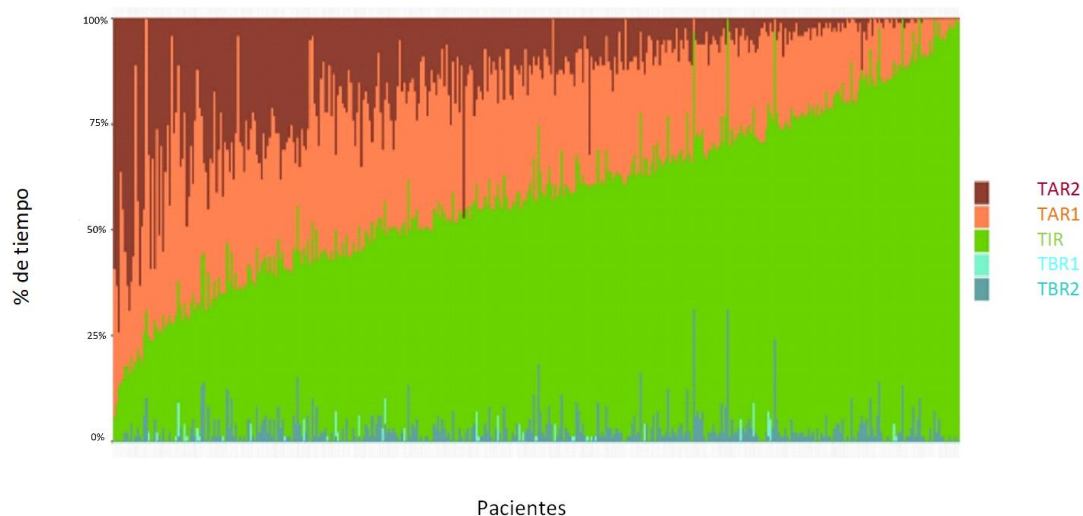


Figura 9. Representación gráfica de variables glucométricas para cada paciente de la muestra

1.3. Análisis descriptivo de cumplimiento de objetivos según el Consenso del ATTD 2019

El porcentaje de pacientes de la muestra que cumplen todos los objetivos del Consenso previamente descritos es el 10,08% (40 pacientes) del total de la muestra, teniendo el 23,93% un tiempo en rango mayor del 70%. El parámetro glucométrico en el que más pacientes alcanzan el objetivo es el TBR1 (70,03%), disminuyendo este porcentaje en TBR2 (nivel 2) al 49,62% (ver Tabla 18).

Tabla 18. Consecución de objetivos según el Panel de Expertos del Congreso de Tecnologías y Tratamientos Avanzados para la Diabetes (ATTD) de 2019. Todos los valores excepto número de escaneos están expresados en porcentaje. Siglas: TAR2 (tiempo por encima de rango severo, nivel 2, según la ATTD de 2019), TAR1 (tiempo por encima de rango, nivel 1, según la ATTD de 2019), TIR (tiempo en rango según la ATTD de 2019), TBR2 (tiempo por debajo de rango severo, nivel 2, según la ATTD de 2019), TBR1 (tiempo por debajo de rango, nivel 1, según la ATTD de 2019).

| | Alcanzan objetivo (N) | Alcanzan objetivo (%) |
|--------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| TAR2 | 111 | 27,96 |
| TAR1 | 93 | 23,43 |
| TIR | 95 | 23,93 |
| TBR1 | 278 | 70,03 |
| TBR2 | 197 | 49,62 |
| Todos los objetivos del ATTD de 2019 | 40 | 10,08 |

1.4. Análisis descriptivo de adherencia al sensor

De nuestros pacientes el 54,16% realizaba al menos 10 escaneos diarios, que es objetivo de adherencia óptimo al sensor que se determinó (Figura 10).

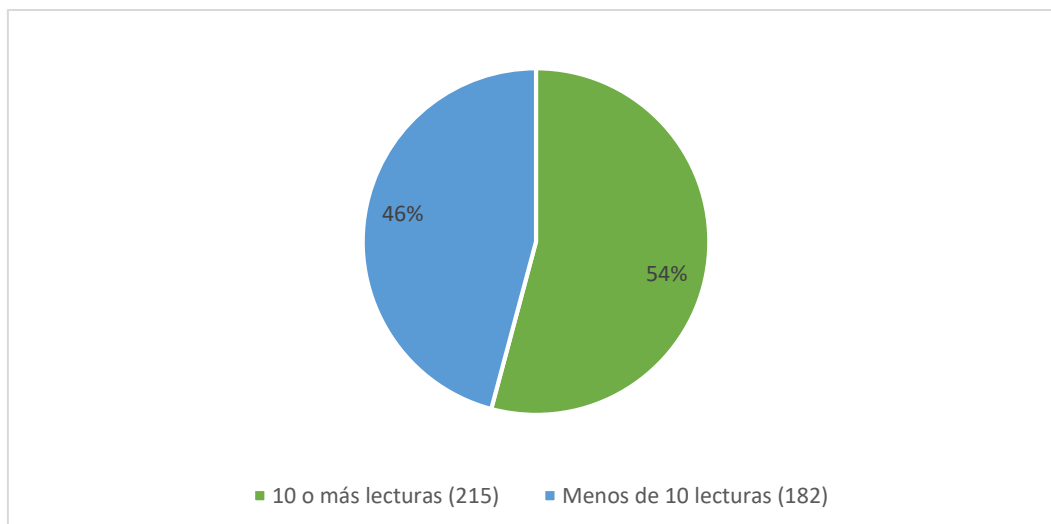


Figura 10. Adherencia al sensor de los pacientes de la cohorte

2. Evaluación analítica

2.1. Evaluación descriptiva y analítica de pacientes según consecución de objetivos según el Consenso del ATTD 2019

A continuación, se muestra la distribución de los pacientes estratificados según si cumplen todos los objetivos (Tabla 19), si cumplen los objetivos de TIR, TAR1 y TBR1, pero no de TAR2 ni de TBR2 (Tabla 20) o no cumplen todos los objetivos (Tabla 21).

La media de lecturas es en todos los grupos mayor de 10 lecturas diarias. El grupo que cumple todos los objetivos menos TAR2 y TBR2, tiene la media más elevada de escaneos diarios (17,36 escaneos/día).

Con respecto a la edad, el grupo con menor edad es el grupo que cumple todos los objetivos menos TAR2 y TBR2, con una media de $11,72 \pm 2,95$ años y el de mayor edad, el que no cumple objetivos ($13,01 \pm 3,04$ años).

Los pacientes que cumplen todos los objetivos (Tabla 19) tienen el TIR más elevado, $86,33 \pm 7,52\%$, y un TAR2 de $0,88 \pm 1,09\%$, siendo el TAR1 de $13,15 \pm 7,45\%$; el TBR, tanto nivel 1 como 2, presenta una media en torno a 0,5% (0,53 y 0,5, respectivamente).

Con respecto a los pacientes que cumplen todos los objetivos menos los severos (niveles 2 de TAR y TBR) (Tabla 20), la media de TAR1 es de $14,61 \pm 7,29\%$ y la de

TAR2 (nivel 2) es de $1,38 \pm 1,43\%$, siendo la de TBR1 de $1,15 \pm 1,01\%$ y la de TBR2 (nivel 2) de $1,13 \pm 1,02\%$.

Los pacientes que no cumplen objetivos (Tabla 21) presentan una media de TIR de $53,32 \pm 17,50\%$ y un TAR1 de $43,36 \pm 18,62\%$. Su TBR1 presenta una media de $3,33 \pm 3,95\%$.

Tabla 19. Distribución de pacientes que cumplen objetivos (40 pacientes). Todos los valores excepto número de escaneos están expresados en porcentaje. Los valores están representados como media \pm DE. Siglas: TAR2 (tiempo por encima de rango severo, nivel 2), TAR1 (tiempo por encima de rango, nivel 1), TIR (tiempo en rango), TBR1 (tiempo por debajo de rango, nivel 1), TBR2 (tiempo por debajo de rango severo, nivel 2), DE (desviaciones estándar).

| | Media | Mínimo | Máximo |
|--------------------|------------------|--------|--------|
| TAR2 | $0,88 \pm 1,09$ | 0 | 4 |
| TAR1 | $13,15 \pm 7,45$ | 0 | 24 |
| TIR | $86,33 \pm 7,52$ | 75 | 99 |
| TBR1 | $0,53 \pm 0,51$ | 0 | 1 |
| TBR2 | $0,5 \pm 0,51$ | 0 | 1 |
| Número de escaneos | $16,5 \pm 10,18$ | 0 | 38 |
| Edad (años) | $12,5 \pm 3,17$ | 5 | 17 |

Tabla 20. Distribución de pacientes que cumplen todos los objetivos menos los de nivel 2 (61 pacientes). Todos los valores excepto número de escaneos están expresados en porcentaje. Los valores están representados como media \pm DE. Siglas: TAR2 (tiempo por encima de rango severo, nivel 2), TAR1 (tiempo por encima de rango, nivel 1), TIR (tiempo en rango), TBR1 (tiempo por debajo de rango, nivel 1), TBR2 (tiempo por debajo de rango severo, nivel 2), DE (desviaciones estándar).

| | Media | Mínimo | Máximo |
|--------------------|-------------------|--------|--------|
| TAR2 | $1,38 \pm 1,43$ | 0 | 5 |
| TAR1 | $4,61 \pm 7,29$ | 0 | 24 |
| TIR | $84,25 \pm 7,60$ | 73 | 99 |
| TBR1 | $1,15 \pm 1,01$ | 0 | 3 |
| TBR2 | $1,13 \pm 1,02$ | 0 | 3 |
| Número de escaneos | $17,36 \pm 12,41$ | 0 | 73 |
| Edad (años) | $11,72 \pm 2,95$ | 5 | 17 |

Tabla 21. Distribución de pacientes que no cumplen los objetivos (357 pacientes). Todos los valores excepto número de escaneos están expresados en porcentaje. Los valores están representados como media \pm DE. Siglas: TAR2 (tiempo por encima de rango severo, nivel 2), TAR1 (tiempo por encima de rango, nivel 1), TIR (tiempo en rango), TBR1 (tiempo por debajo de rango, nivel 1), TBR2 (tiempo por debajo de rango severo, nivel 2), DE (desviaciones estándar).

| | Media | Mínimo | Máximo |
|--------------------|-------------------|--------|--------|
| TAR2 | 16,50 \pm 14,25 | 0 | 74 |
| TAR1 | 43,36 \pm 18,62 | 0 | 94 |
| TIR | 53,32 \pm 17,50 | 6 | 94 |
| TBR1 | 3,33 \pm 3,95 | 0 | 31 |
| TBR2 | 2,97 \pm 3,98 | 0 | 31 |
| Número de escaneos | 12,43 \pm 10,65 | 0 | 78 |
| Edad (años) | 13,01 \pm 3,04 | 2 | 17 |

Se realizó un análisis de correlación en cada uno de estos grupos para cada una de las variables glucométricas, coincidiendo en los tres grupos una fuerte correlación positiva entre el TBR1 y el TBR2 y negativa entre el TIR y el TAR1. En el grupo que no cumple objetivos, destaca una fuerte correlación positiva entre TAR (TAR1 y TAR2) y GMI, siendo menor esta correlación en los otros grupos. También, en este grupo, la correlación entre TAR1 y TAR2 es más fuerte y más cercana a 1 que en el resto de los grupos. Con respecto al coeficiente de variación, hay que destacar que en los dos primeros grupos existe una fuerte correlación con los distintos parámetros glucométricos, tanto negativa como positiva, y en el grupo que no cumple objetivos la correlación es débil (más cercana a 0). También se puede observar en este tercer grupo que el número de escaneos tiene una correlación positiva con TIR, siendo positiva en los otros 2 grupos con TAR2. Aunque en todos los casos relacionados con el escaneo la correlación es débil, ya que se acerca a 0 (tablas 22-24).

Tabla 22. Análisis de correlación de parámetros glucométricos en el grupo que cumple todos los objetivos. Los asteriscos indican nivel de significación y el tamaño fuerza de la asociación (más cercana a 1 o -1 mayor tamaño).

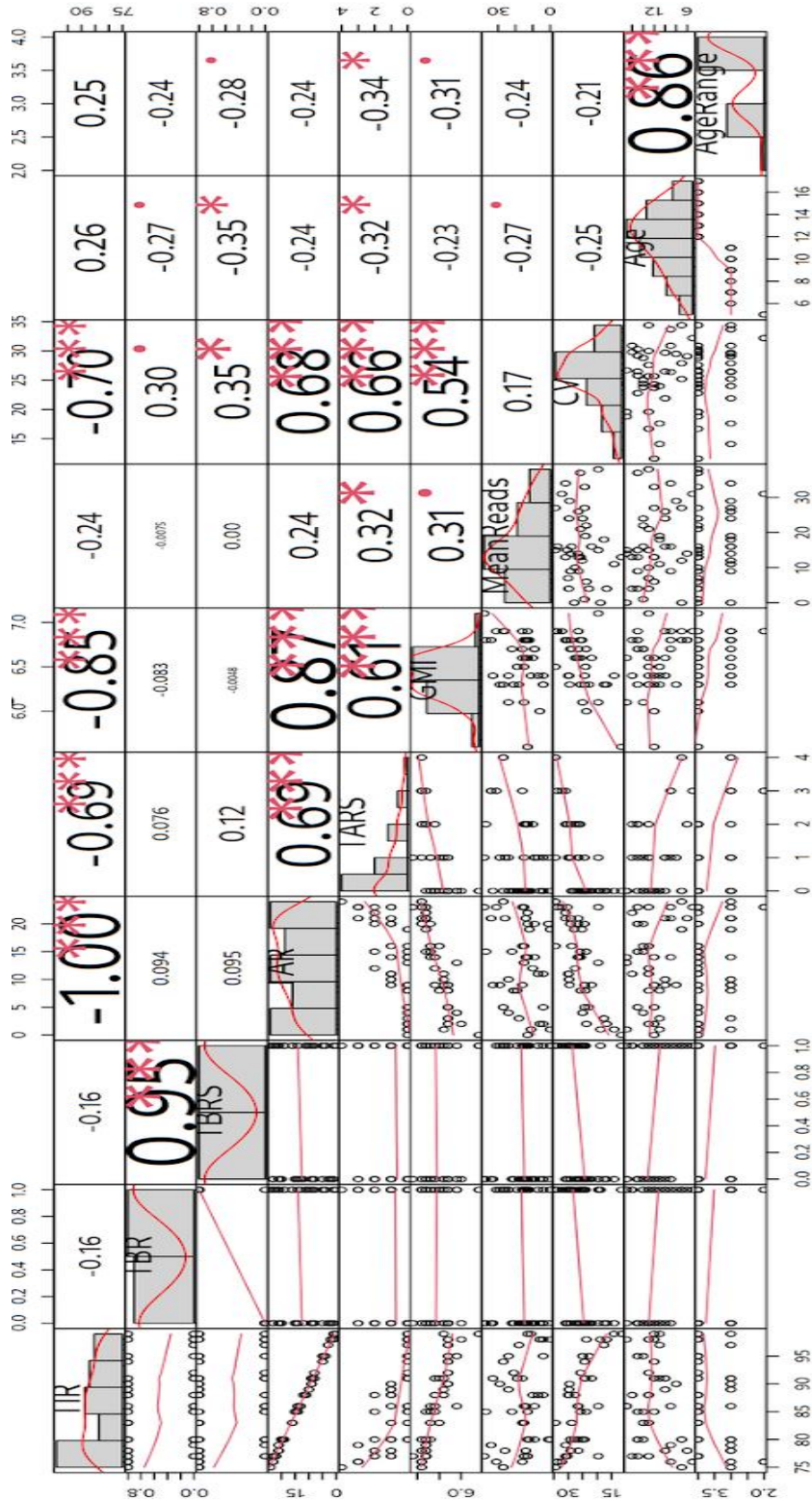


Tabla 23. Análisis de correlación de parámetros glucométricos en el grupo que cumple todos los objetivos menos los de nivel 2. Los asteriscos indican nivel de significación y el tamaño fuerza de la asociación (más cercana a 1 o -1 mayor tamaño).

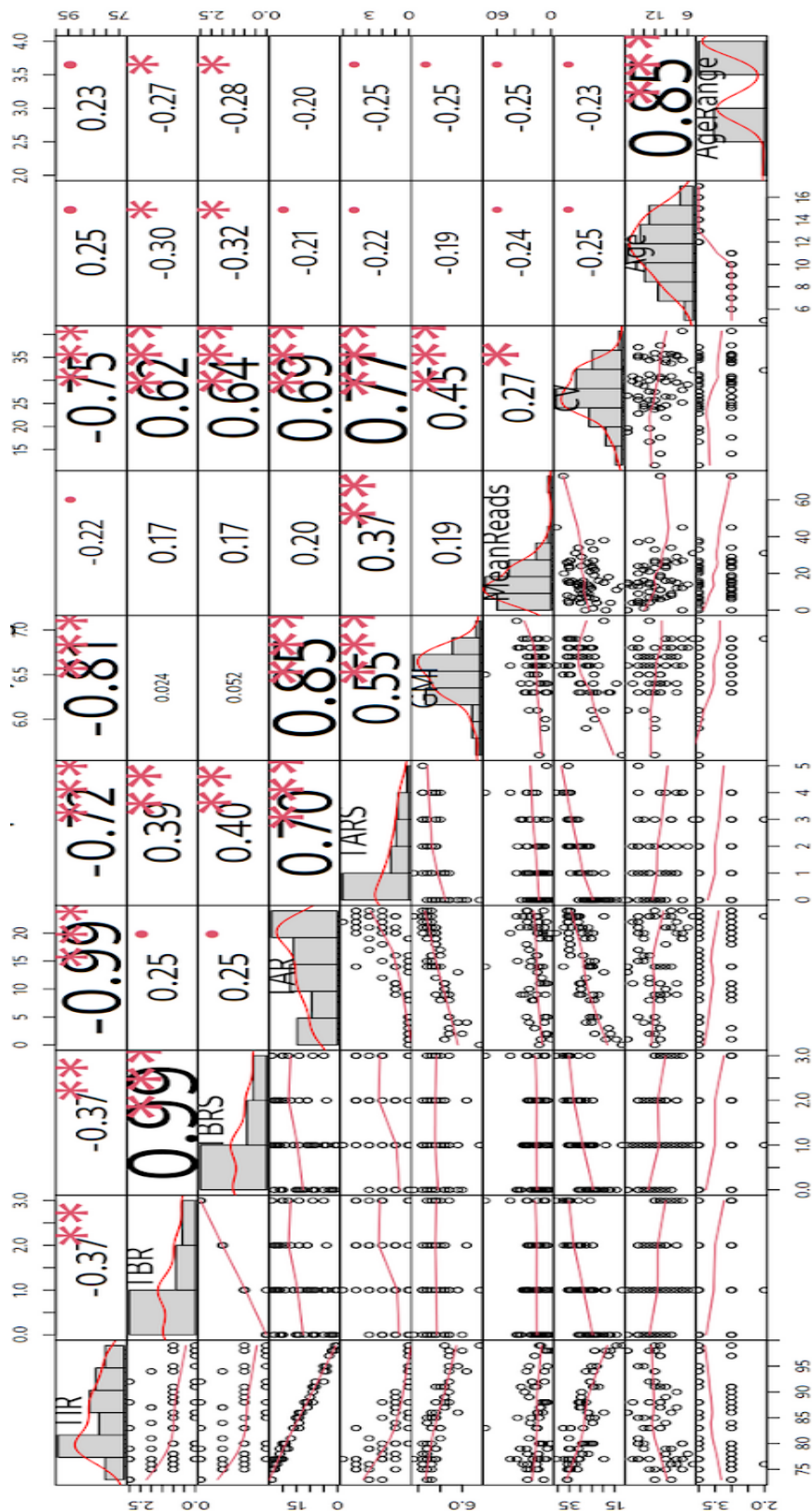
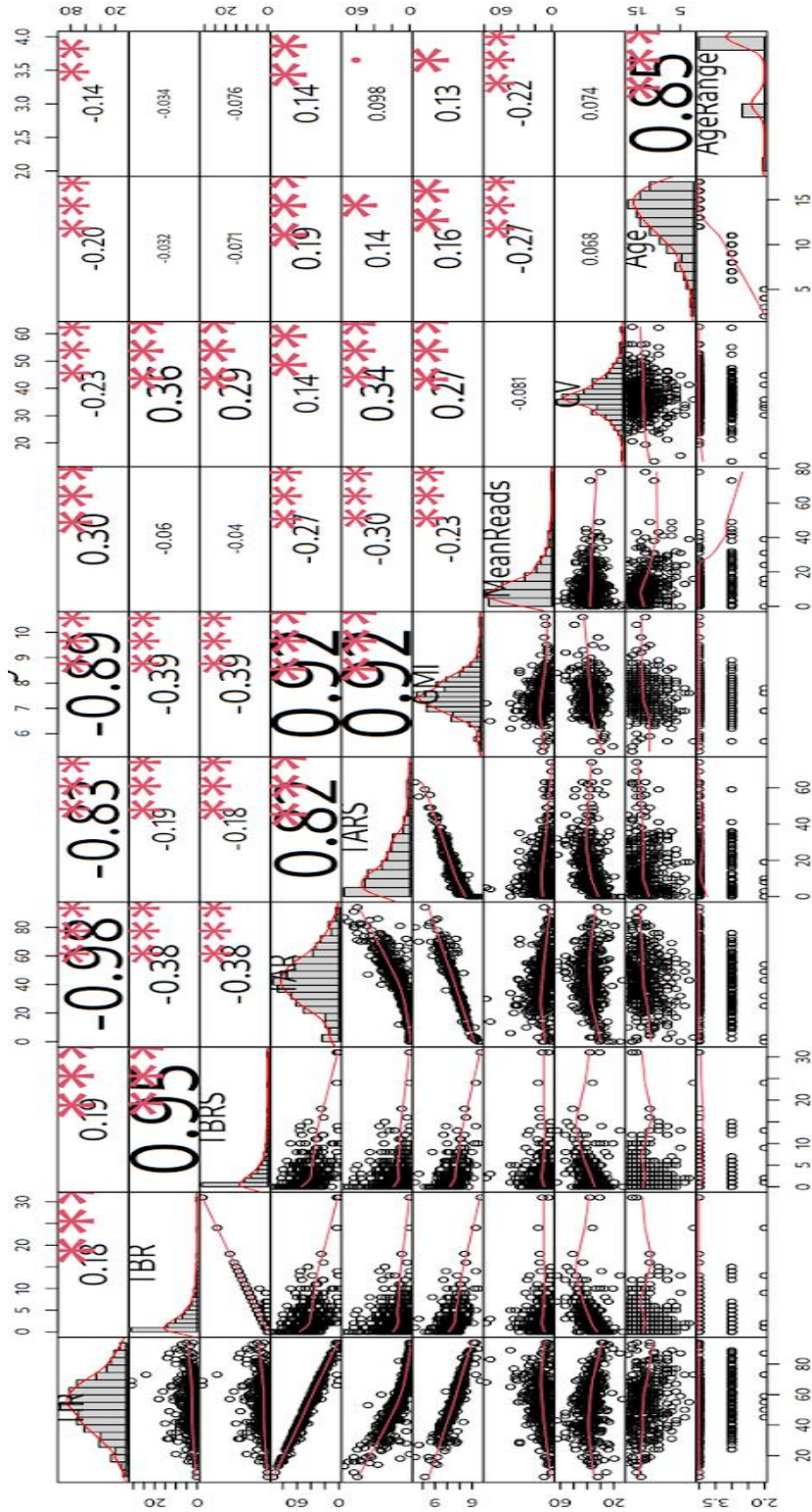


Tabla 24. Análisis de correlación de parámetros glucométricos en el grupo que no cumplen objetivos. Los asteriscos indican nivel de significación y el tamaño fuerza de la asociación (más cercana a 1 o -1 mayor tamaño)



2.2. Evaluación descriptiva y analítica de resultados ajustado por edad

Posteriormente, estratificamos nuestra muestra por edad y se analizó si había diferencias significativas entre los grupos de edad para los siguientes parámetros: TIR, TBR1, TBR2, TAR1, TAR2 y escaneos diarios. No se encontraron diferencias significativas en ningún parámetro comparando los niños de 0-6 años con ninguno de los otros dos grupos. Tampoco se encontraron en ninguno de los grupos en el TAR1, TAR2, TBR1 y el TBR2. El TIR y el número de escaneos comparando 6-12 años con 12-18 años sí que muestran diferencias significativas (Tabla 25):

Tabla 25. Análisis de parámetros glucométricos según edad y test de Games-Howell. Todos los valores excepto número de escaneos están expresados en porcentaje como media \pm DE. Siglas: TAR2 (tiempo por encima de rango severo, nivel 2), TAR1 (tiempo por encima de rango, nivel 1), TIR (tiempo en rango), TBR1 (tiempo por debajo de rango, nivel 1), TBR2 (tiempo por debajo de rango severo, nivel 2).

| | Edad 0-6 años (N=8) | Edad 6-12 años (N=103) | Edad 12-18 años (N=286) | Valor p |
|--------------------|---------------------|------------------------|-------------------------|--------------|
| | | | | Grupo 2 y 3 |
| Edad (años) | 4 \pm 1,07 | 9,27 \pm 1,61 | 14,48 \pm 1,62 | |
| TAR2 | 7,75 \pm 7,78 | 13,12 \pm 12,94 | 15,78 \pm 14,83 | 0,02 |
| TAR1 | 28,63 \pm 19,99 | 36,82 \pm 19,18 | 42,90 \pm 20,09 | 0,061 |
| TIR | 64,75 \pm 14,01 | 60,55 \pm 19,2 | 55,01 \pm 19,50 | 0,035 |
| TBR1 | 2,20 \pm 3,18 | 2,63 \pm 3,09 | 3,09 \pm 3,87 | 0,449 |
| TBR2 | 1,98 \pm 3,37 | 2,58 \pm 3,11 | 2,68 \pm 3,87 | 0,421 |
| Número de escaneos | 20,88 \pm 12,69 | 16,30 \pm 12,07 | 11,37 \pm 9,43 | 0,001 |

A continuación, se expone el porcentaje que alcanza objetivos según el Panel de Expertos de la ATTD estratificados por edad (Tabla 26).

Tabla 26. Consecución de objetivos según el Panel de Expertos del Congreso de Tecnologías y Tratamientos Avanzados para la Diabetes (ATTD) de 2019. Siglas: TAR2 (tiempo por encima de rango severo, nivel 2, según la ATTD de 2019), TAR1 (tiempo por encima de rango, nivel 1, según la ATTD de 2019), TIR (tiempo en rango según la ATTD de 2019), TBR2 (tiempo por debajo de rango nivel 2, según la ATTD de 2019), TBR1 (tiempo por debajo de rango, nivel 1, según la ATTD de 2019). Todos los valores están expresados en porcentaje.

| | Edad 0-6 años (N=8) | Edad 6-12 años (N=103) | Edad 12-18 años (N=286) |
|----------------------------|---------------------|---------------------------|----------------------------|
| Alcanzan objetivo TAR2 (%) | 50 | 37,86 | 23,78 |
| Alcanzan objetivo TAR1 (%) | 37,5 | 32,04 | 19,93 |
| Alcanzan objetivo TIR (%) | 50 | 34,95 | 19,23 |
| Alcanzan objetivo TBR1 (%) | 62,5 | 76,7 | 67,83 |
| Alcanzan objetivo TBR2 (%) | 37,5 | 47,57 | 50,7 |

2.3. Estratificación de resultados según los algoritmos de Andiacare y de GRI. Comparación entre ambos

Finalmente, hemos clasificado a los pacientes según el algoritmo de Andiacare previamente comentado, que usa el TIR y el TBR para clasificarlos en 4 categorías, estando casi la mitad de nuestros pacientes en la etiqueta ámbar-amarillo (48,61%), el 5,79% pertenecerían a la etiqueta roja y el 15,37% estarían con un TIR>70% y un TBR<5% (etiqueta verde) (Figura 11).

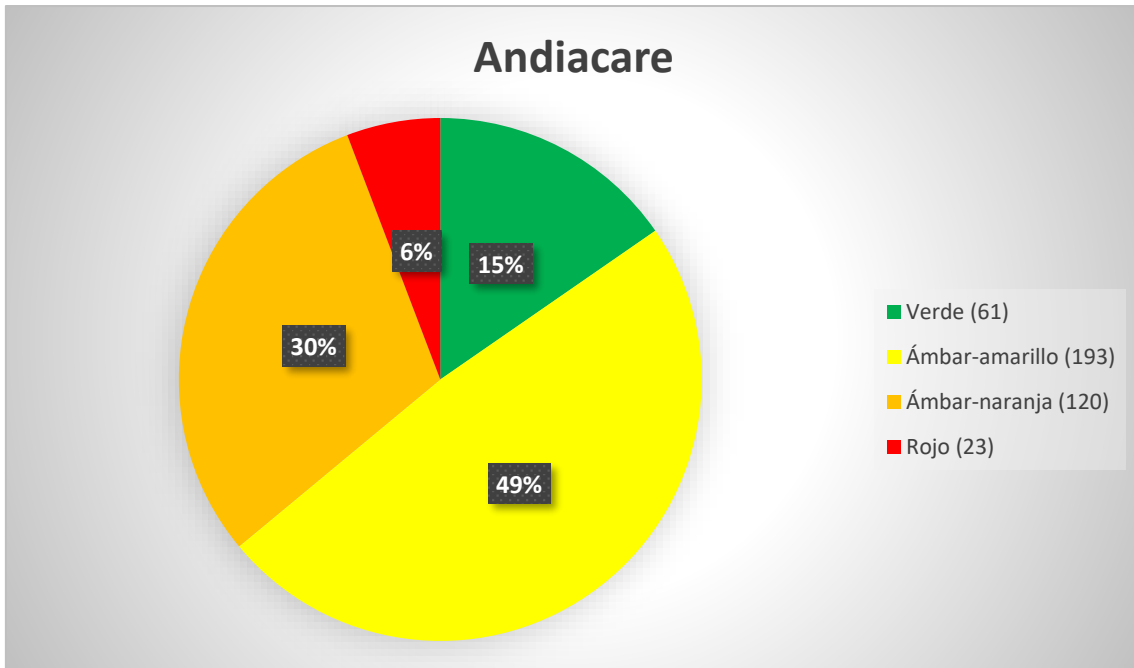


Figura 11. Categorización de la muestra de pacientes según el algoritmo Andiacare

Con respecto al GRI (Figura 12) que tiene, en este caso, 5 categorías, utilizando el tiempo en hipoglucemia e hiperglucemia, casi un tercio de los pacientes estarían en la categoría C, un 11% en la categoría A (verde) y un 17% en la categoría E (figura 12).

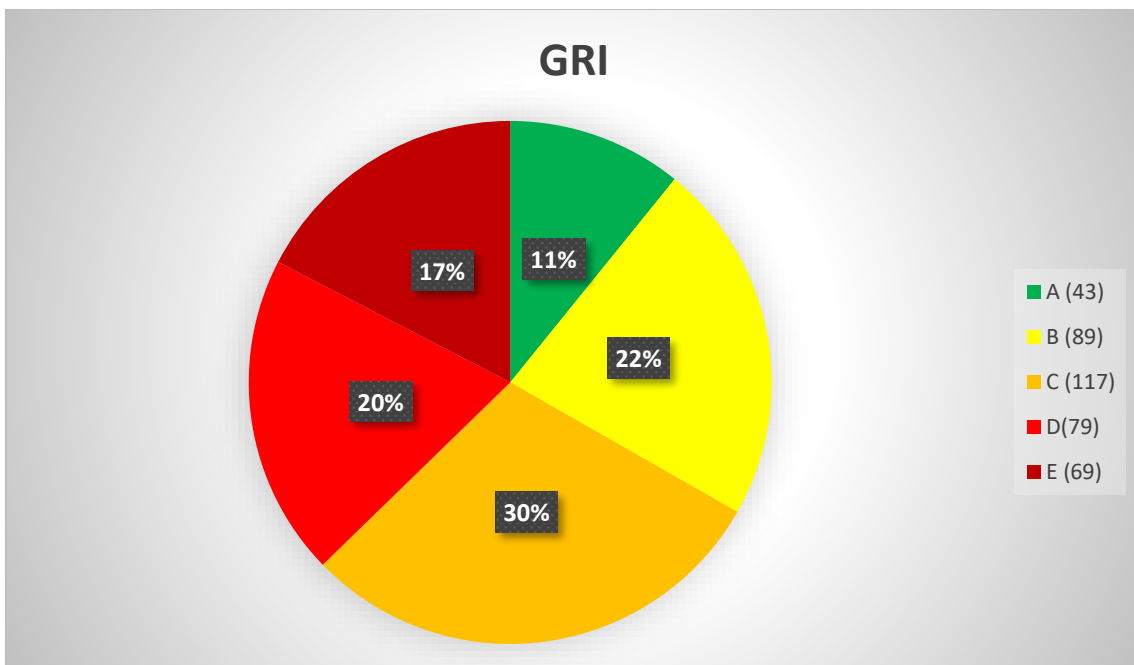


Figura 12. Categorización de la muestra de pacientes según el algoritmo GRI

Por último, en la Figura 13 se puede observar la correlación entre los dos algoritmos, la mayoría de los pacientes de la categoría ámbar-amarillo de Andicare están distribuidos en la categoría D, C y B de GRI.

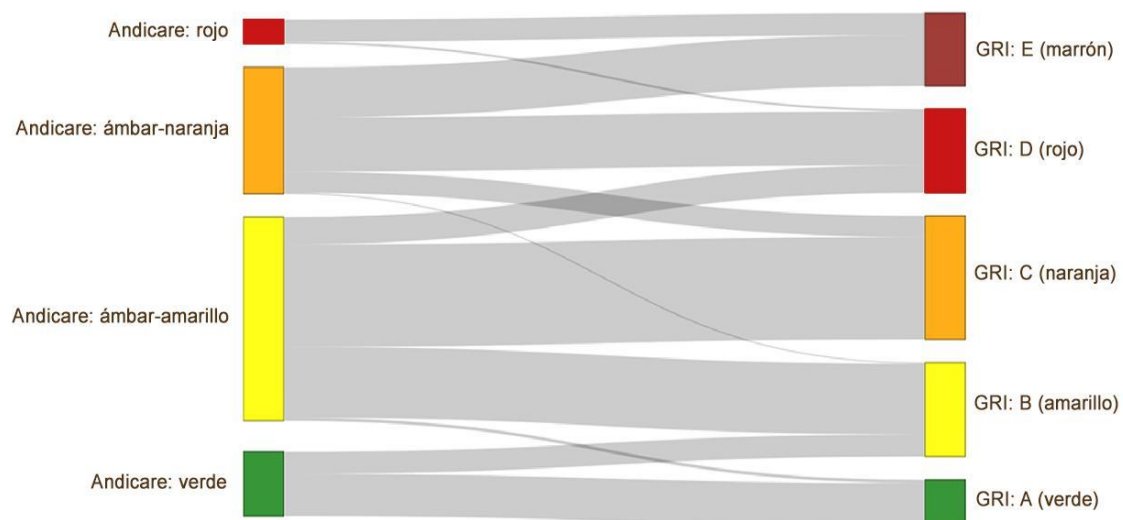


Figura 13. Correlación entre los algoritmos de Andicare y de GRI

DISCUSIÓN

Los avances en los últimos años en farmacología con los nuevos análogos de insulina y la tecnología, incluida la administración de insulina mediante ISCI y la CGM, ofrecen mayores opciones y flexibilidad para el control de la diabetes^{82,183}.

A pesar de estos avances, el control glucométrico en la mayoría de los pacientes con DM1 sigue siendo subóptimo. La intervención interdisciplinaria que incluye intervenciones médicas, educación diabetológica, psicológicas, nutricionales y sociales entre otras, mejoran la adherencia al tratamiento y de forma secundaria, los niveles glucométricos, la variabilidad glucémica y la HbA1c¹⁸⁴.

Esta revolución en el tratamiento de DM1 tiene como fin alcanzar los objetivos de HbA1c, disminuyendo así la probabilidad de complicaciones crónicas, y también evitar complicaciones agudas de hipoglucemia grave y CAD⁸².

Sin embargo, pocos niños y adolescentes con DM1 alcanzan los objetivos recomendados. Esto puede atribuirse a la naturaleza exigente de la enfermedad, la falta de capacidad de autocuidado y los costes asociados, pero también hay factores que pueden mejorarse, como el conocimiento de la enfermedad, la actividad física, la mejora en la dieta y estrategias de motivación que incluyen la adherencia al tratamiento¹⁸⁴. El DCCT estableció la importancia de lograr un control glucémico óptimo en las personas con DM1 para retrasar y potencialmente evitar las complicaciones a largo plazo⁸².

En este contexto con este proyecto se ha querido analizar como en pacientes pediátricos y adolescentes en tratamiento con MDI o ISCI con monitorización de glucosa intersticial Free Style Libre® la adherencia al sensor medida en número de escaneos mejora la HbA1c, sobre todo en pacientes con HbA1c $\geq 7,5\%$, y disminuye el porcentaje y número de eventos de hipoglucemia.

En el estudio prospectivo de inicio de este sensor con 145 pacientes se observa el valor añadido de la monitorización de glucosa intersticial con el sistema FreeStyle Libre® en HbA1c y parámetros de hipoglucemia. Este estudio destaca el papel de la adherencia a este sistema como un punto importante en la evaluación de resultados metabólicos y glucométricos. Este estudio se lleva a cabo al inicio de la financiación de FreeStyle Libre® y tiene como objetivo realizar recomendaciones en cuanto al número de escaneos recomendados para alcanzar los objetivos establecidos, optimizando el uso del dispositivo, que en ese momento no habían sido publicados en población pediátrica.

Los resultados de este estudio muestran un punto de corte de 15-20 escaneos/día vinculados a la evaluación de resultados medidos en HbA1c a los 6 meses de su uso. Un punto importante es que este estudio ha permitido definir la adherencia inefectiva a partir de 20 escaneos al día, que podría ser consecuencia de un comportamiento repetido e impulsivo inefectivo, llevando a un agotamiento psicológico y emocional del paciente y sus cuidadores. La adherencia ineficaz ya se ha observado en otros estudios como el de Ziegler et al. previo a la glucemia intersticial, en este estudio la realización de controles capilares más frecuentes se asoció a una HbA1c más baja, sin embargo, el aumento de la frecuencia por encima de cinco al día no resultó en una mejora adicional del control metabólico (disminución en HbA1c)¹³¹.

En el segundo proyecto de este trabajo de tesis, se han analizado los datos glucométricos de 397 pacientes con DM1 obteniendo un corte transversal del control glucométrico de los pacientes con isMCG FreeStyle Libre®, analizando la adherencia al dispositivo midiendo el número de escaneos diarios realizados. Con respecto a la frecuencia de escaneo, el 54% de nuestros pacientes comprobaban la glucosa intersticial al menos 10 veces al día, mostrando una buena adherencia. La frecuencia media de escaneos en nuestros pacientes era 12,84/día, similar a otros estudios realizados. Por ejemplo, un análisis europeo con una muestra grande de DM1 encontró una frecuencia de escaneo elevada de 16 exploraciones/día en más de 60 millones de pruebas de glucosa¹⁸⁵. La frecuencia media de escaneo fue de 11,5 veces/día en niños y adolescentes japoneses con diabetes tipo 1 con isCGM^{33,97}.

Suzuki et al. no encontraron diferencias significativas entre la frecuencia de escaneo y la edad del paciente⁹⁷. En cambio, en un estudio español observaron que los niños menores de 12 años mostraron mejor control metabólico y un uso más frecuente del dispositivo, deteriorándose el control metabólico con la edad. El mayor número de escaneos se correlacionó con un mejor control metabólico en todos los grupos de edad¹⁸⁶. En nuestro estudio también muestran de forma significativa menos adherencia el grupo de entre 12 y 18 años, presentando además un TIR menor, siendo este grupo el que menos número de pacientes tiene que alcance los objetivos de la ATTD.

Esto es importante debido a que varios estudios han demostrado que una alta frecuencia de escaneos en isCGM contribuye a mejorar el control glucémico y el TIR^{33,97}, con una reducción de la variabilidad glucémica, la HbA1c, el TAR y el TBR^{33,97}. Las mismas tendencias se observan en datos globales³⁹. En nuestro estudio también se observa en los pacientes peor controlados (que no cumplen objetivos) existe una correlación positiva entre número de escaneos y TIR, en cambio, en los pacientes que cumplen

objetivos o todos menos los de nivel 2 (TAR2, TBR2), la correlación entre número de escaneos y TAR2 es positiva. Se observó que los pacientes que no cumplen los objetivos de hiperglucemia e hipoglucemia nivel 2 (TAR2 y TBR2) tienen mayor número de escaneos que los pacientes que cumplen todos los objetivos incluyendo TAR2 y TBR2 (17,36 vs 16,5 escaneos/día), lo que demuestra que existen puntos de corte en el número de escaneo que no determinan una adherencia efectiva que influya positivamente en la consecución de objetivos glucométricos de hipo e hiperglucemia.

Usar de forma adecuada esta tecnología es muy recomendable porque se ha demostrado que los programas educativos que enfatizan el uso correcto del iCGM mejoran los resultados, así, el número de controles diarios del iCGM, y la proactividad del cuidador para utilizar los valores de glucosa y las flechas de tendencia, predicen el aumento del TIR y reducen la hipoglucemia¹⁸⁷.

En cuanto al impacto en HbA1c con el uso de sensor FreeStyle libre ha sido estudiado en múltiples estudios, como el estudio AWeSoMe, que se basa en un estudio en condiciones reales con isCGM y se observa una disminución de la HbA1c de 0,8% a los 3 meses estabilizándose después, aunque no encuentran relación con el número de escaneos, siendo la media de 14 para la cohorte de pacientes en el que la disminución es >0,5% y de 12 para los que es <0,5%¹⁸⁸, estando ambos valores próximos al intervalo óptimo de escaneos según nuestro estudio. En este estudio además se observa una mejoría mayor en los pacientes con poco tiempo de evolución de la enfermedad y con una HbA1c más elevada al inicio. En nuestro estudio fueron excluidos los pacientes en luna de miel, ya que pueden ser un sesgo en los resultados metabólicos y glucométricos. Los pacientes de nuestro estudio fueron estratificados para su análisis según niveles de HbA1c en situación basal: HbA1c <7,5% versus HbA1c ≥7,5%. Llama la atención la interpretación diferenciada de estos 2 grupos en su evaluación al mes, a los 3 y 6 meses de uso del sensor. El primer grupo (HbA1c <7.5%) aumenta de forma significativa la HbA1c de 6,73% a 7,02% a los 3 y 6 meses respectivamente. La interpretación puede ser debida por la mayor identificación de hipoglucemias con su consecuente modificación de estrategias más conservadoras en la administración de insulina tras el uso del sensor o la sobrecorrección de hipoglucemias detectadas en el sensor. Por el contrario, el grupo basal con HbA1c ≥7,5% presenta una disminución de HbA1c al mes y a los 3 meses de seguimiento, sin mantenerse a los 6 meses. La mayor disminución acontece en el primer mes (8,09% versus 7,66%) y se mantiene significativa a los 3 meses y no a los 6 meses, pudiendo deberse a la motivación inicial por la nueva

intervención de uso de sensor (Efecto Hawthorne) en pacientes que basalmente no consiguen consecución de objetivos medidos en HbA1c.

Además de la tecnología, la educación sigue siendo fundamental en el tratamiento de la diabetes. Para ello, han surgido programas de atención como PAANDA, que incluye los procesos necesarios para empoderar a los niños y adolescentes diabéticos, a través de intervenciones multidisciplinarias que conforman un enfoque individualizado para el niño o adolescente. Se anima a los pacientes a corregir los niveles de glucosa en sangre mediante medidas dietéticas o la administración de insulina adicional, tratando de mantener los niveles de glucosa dentro del rango normal, y así prevenir las complicaciones agudas y crónicas. Este estudio mostró una mejoría en 6 meses del tiempo en rango, la variabilidad glucémica y la HbA1c¹⁸⁴, pudiendo ser este hecho lo que precisamos para mantener la mejoría de la HbA1c.

Esta tendencia de la HbA1c se mantiene al estratificar a los pacientes en 5 grupos según su HbA1c. Los pacientes con HbA1c menor a 7,5% tiene una evolución estable, incluso aumentando en el grupo 1 y el 2 (HbA1c <6,5% y HbA1c 6,5%-7%, respectivamente) ligeramente con respecto a la basal. En cambio, el grupo 4 (HbA1c 7,5%-8%) presenta descenso de HbA1c, manteniéndose a los 6 meses, el 5 (HbA1c>8%) también presenta descenso, pero aumenta de nuevo a los 6 meses, aunque con valores inferiores a los iniciales.

Cuando los resultados son clasificados según tipo de tratamiento de dispensación de insulina (MDI versus ISCI), en los pacientes que tenían una HbA1c menor de 7,5% solo empeora la HbA1c en los pacientes en tratamiento con MDI, manteniéndose estable e incluso mejorando levemente los pacientes en tratamiento con ISCI. Por el contrario, en el grupo de HbA1c $\geq 7,5\%$ mejoran en ambos grupos, tanto los tratados con MDI como los tratados con ISCI, aunque los pacientes con MDI tienen más rebote a los 6 meses, esto puede ser debido a que los pacientes con ISCI pueden realizar un control más preciso de la insulina con menor limitación de dosificación y con herramientas adicionales de uso, como el aumento de basal o la administración de bolos extras a través del dispositivo e infusión (ISCI) sin hacer uso de inyección subcutánea adicional.

Por otro lado, al estratificar por control metabólico según HbA1c basal (< 7,5% versus HbA1c $\geq 7,5\%$) existen diferencias significativas en la insulina basal dispensada, no así en la insulina diaria total. Los pacientes con MDI y el grupo de HbA1c $\geq 7,5\%$ presentan las mayores necesidades de insulina basal y el grupo con ISCI y HbA1c $\geq 7,5\%$ son los

que menores necesidades presentan de insulina, presentando los grupos con HbA1c<7,5% unas necesidades similares, $0,32\pm 0,13$ (ISCI) versus $0,32\pm 0,12$ (MDI).

Al estratificar en 5 grupos según HbA1c, la dosis de insulina basal va aumentando progresivamente siendo el máximo en los de HbA1c $\geq 7,5\%$, sin cambios tampoco en la dosis diaria total. En un estudio realizado con datos del registro SWEET obtienen resultados parecidos, el uso de una menor insulina basal se relaciona con una HbA1c más baja y un IMC más bajo en pacientes en tratamiento con ISCI, pero estos resultados no los obtienen en MDI¹⁸⁹. En un estudio unicéntrico hecho con pacientes hasta 29 años, encuentran también que los pacientes con menor insulina basal son los que menor HbA1c alcanzan, incluyendo pacientes en tratamiento con MDI e ISCI, pero no analiza según tipo de tratamiento¹⁹⁰. Es probable que los pacientes con menores requerimientos de insulina basal sean un grupo de menores necesidades insulínicas y de más fácil manejo per se.

Es destacable el impacto que ha tenido el uso del sensor en los resultados de hipoglucemia medidos en glucometría y su vinculación a la adherencia medida en número de escaneos diarios.

En el primer proyecto, se ha observado como la adherencia está relacionada con una disminución de las hipoglucemias, medidas en porcentaje de tiempo <70 mg/dl y número de evento de hipoglucemias<70mg/dl así como en número de eventos de hipoglucemias <54mg/dl en el periodo de 6 meses tras su uso.

Con respecto al porcentaje de tiempo en hipoglucemia <70mg/dl, existe un descenso progresivo desde su implantación a los 6 meses de seguimiento a partir de 11 escaneos diarios. En cuanto al número de eventos de hipoglucemia <70 mg/dl existe un descenso significativo en los 6 meses de seguimiento a partir de 9 escaneos. El número de eventos de hipoglucemias nivel 2 <54 mg/dl muestran un descenso progresivo a lo largo de los 6 meses de seguimiento a partir de 7 escaneos. Estos resultados evidencian como la implantación de un monitor de glucosa intersticial se convierte en una herramienta no solo diagnóstica sino también terapéutica en el abordaje de hipoglucemias de pacientes pediátricos con DM1.

En otros estudios se ha visto también la mejoría del uso de FreeStyle Libre® en los parámetros glucométricos de hipoglucemia. Por ejemplo, en el estudio europeo con 60 millones de pacientes mencionado previamente el tiempo en hipoglucemia <70mg/dl se reduce un 15% en los pacientes con más escaneos comparados con los que menos realizan y un 40% para el tiempo en hipoglucemia <54 mg/dl¹⁸⁵. Campbell et al.

realizaron un estudio durante 8 semanas en el que, aunque no observaron cambios en el porcentaje de hipoglucemia, sí que lo observaron en el número de eventos de hipoglucemia <70 mg/dl y de 54 mg/dl¹⁹¹. Con respecto a la reducción en el riesgo de hipoglucemia grave en pacientes pediátricos con DM1 un estudio belga mostró una reducción del 53% para 278 sujetos después de 12 meses, tras un cambio de SMBG a el uso del sistema FreeStyle Libre® en comparación con los que siguieron con SMBG¹⁹².

El miedo a la hipoglucemia es un factor común entre padres, niños y adultos con DM1 y puede estar asociado con peor control glucémico. Hay una serie de factores que se relacionan con la probabilidad de que un individuo desarrolle este miedo, antecedentes de hipoglucemia en un individuo, tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con insulina y un mayor nivel de variabilidad en el nivel de glucosa en sangre¹⁹³. Este miedo también limita la actividad física, muy recomendada en los pacientes con DM1. Huerta-Uribe et al., analizan esto en niños y adolescentes, con una n de 64 participantes. Quince participantes (20%) informaron evitar la actividad física por miedo a la hipoglucemia. El grupo que no informó temor a la hipoglucemia mostró una actividad física total más baja por día en comparación con aquellos con miedo a hipoglucemia. No se encontró asociación entre aquellos pacientes con miedo a la hipoglucemia en términos de cumplir con las recomendaciones de HbA1c, CV y tiempo en rango en comparación con los que no informaron de miedo a la hipoglucemia en este estudio¹⁹⁴.

Coolen et al. realizan una revisión sistemática centrándose en el impacto de la hipoglucemia en la calidad de vida. Se incluyeron 27 estudios. Aunque los autores refieren que no se puede sacar conclusiones por la heterogeneidad de las definiciones de la hipoglucemia y los resultados de los estudios, observaron que la hipoglucemia severa se asoció con mayor preocupación por la hipoglucemia.

A pesar de las limitaciones, la evidencia sugiere que los episodios de hipoglucemia más recientes, más frecuentes o graves puede estar asociado con resultados adversos y que el contexto en el que se produce la hipoglucemia podría ser importante en relación con su impacto¹⁹⁵.

Por ello, el uso de tecnología como el FreeStyle Libre® a parte de mejorar los parámetros glucométricos, puede reducir el miedo a las hipoglucemias, al disminuirlas y avisar con tiempo para prevenirlas, haciendo así que el paciente se sienta seguro de realizar una vida activa y pudiendo mejorar su calidad de vida.

La evaluación de resultados glucométricos de hipoglucemia en la cohorte de 400 pacientes analizados en el proyecto 2 pone de manifiesto como la hipoglucemia no es

el reto menos conseguido en la evaluación de resultados, sino que es la hiperglucemia el mayor obstáculo para la consecución de objetivo de tiempo en rango en los pacientes pediátricos con DM1 monitorizados con sensor FreeStyle Libre®.

En este proyecto los pacientes han sido clasificados según las categorías de Andiacare y GRI y mostrando el porcentaje de pacientes pediátricos en tratamiento con MDI e isCGM que alcanza los objetivos de la ATTD de 2019 de TIR, TAR1, TAR2, TBR1 y TBR2.

En nuestro estudio, se observa que la mayoría de los pacientes no están bien controlados, solo el 15% cumple los objetivos de la categorización de control óptimo (etiqueta verde), con una media global de TIR de $56,65 \pm 19,49\%$ y de TBR nivel 1 de $3,04 \pm 3,84\%$, siendo éste el único parámetro cuya media cumple los objetivos del Consenso del Panel de Expertos del ATTD de 2019. La cifra del 15% cifra disminuye en mayor medida si hablamos de los pacientes que cumplen todos los objetivos de la ATTD que solo representan a un 10% de la cohorte.

Llama la atención que la media de edad de los pacientes que cumplen todos los objetivos o todos menos los de nivel 2 es de 12 años (12,5 y 11,72 respectivamente) y la de pacientes que no cumplen objetivos es un año más elevada (13,01). Esta tendencia se observa en varios estudios. Por ejemplo, en el T1DX, el 64% de los niños menores de 6 años, el 43% de los de 6 a 12 años y solo el 21% de los de 13 a 19 años alcanzaron los objetivos de control glucémico¹⁹⁶, en otra cohorte española también los pacientes mayores de 13 años tienen una HbA1c más elevada¹⁹⁷.

En general, los pacientes de nuestra cohorte están mejor controlados comparando con otros estudios realizados en población pediátrica con isCGM, como el de Cherubini et al., que muestra una media del 40% del tiempo en el rango objetivo, cumpliendo el objetivo de TIR>70% un 8,3%, siendo el porcentaje de TIR>60%, 24,2%. Nuestros pacientes alcanzan el objetivo de TIR>70% un 23,93%, casi la misma cifra que cuando ellos descienden el TIR al 60%. En cuanto al tiempo en hipoglucemia, en el estudio referido, el 42,5% alcanzaban el objetivo de TBR nivel 1⁸⁶, el de nuestro estudio es bastante más elevado 70,03%. Por otro lado, Suzuki et al. demostraron una media de TIR utilizando isCGM más parecida a la nuestra ($50,7 \pm 12,2\%$), en cambio la de TBR era bastante más elevada, $11,8 \pm 5,8\%$ ⁹⁷. Vazquez et al. observan una media de TIR de $58,9 \pm 16,6\%$, con un tiempo global en hipoglucemia de $4,1 \pm 2,9\%$ y de hiperglucemia de $35,8 \pm 16,2\%$, presentando el grupo de edad mayor de 13 años un TIR más bajo ($55,5 \pm 16,2$) sin diferencias significativas⁸⁴. En nuestra cohorte también el grupo de más edad tiene un TIR más bajo $55,01 \pm 19,50\%$, en este caso sí encontramos

diferencias significativas con el grupo de 6-12 años, no así con el de 0-6 probablemente por la n de 8, ya que son los que más TIR tienen, $64,75\pm 14,01\%$. En estudios previos, Edge et al. mostraron que la frecuencia media de TIR era del 50% en pacientes pediátricos de 4 a 17 años con diabetes tipo 1 y tipo 2¹⁹⁸, y Campbell et al. mostraron que la frecuencia media de TIR era del 46% en pacientes pediátricos de 4 a 17 años con diabetes tipo 1¹⁹⁹.

Urakami et al. realizaron un estudio transversal de 11 centros en un grupo de niños con diabetes tipo 1 que utilizaban CGM con sistemas de administración de insulina no automatizados demostrando resultados similares, siendo las medias de TIR del 49%, 56%, 56% y 61%, en pacientes con isCGM con MDI, con rtCGM con MDI, con isCGM con ISCI y con rtCGM con ISCI, respectivamente³³.

Con respecto a la hiperglucemia, nuestra cohorte está muy alejada de los objetivos con un TAR1 de $40,31\pm 20\%$, más elevado que en el estudio de Vazquez, y un TAR 2 de $14,93\pm 14,32\%$, estando muy alejado del 25% y 5% recomendados respectivamente. Por tanto, solo el 23,43% cumplen los objetivos de TAR1 y el 27,96% de TAR2. La información que podemos sacar de aquí es que en nuestra cohorte el principal inconveniente para alcanzar los objetivos de tiempo en rango es la hiperglucemia y es aquí donde tenemos que trabajar.

A pesar de que nuestra cohorte logra un TIR más alto que en el resto los estudios para MDI, los valores siguen siendo muy inferiores a los recomendados. Se puede deducir de estos resultados que es difícil alcanzar el objetivo recomendado de TIR superior al 70% en pacientes pediátricos tratados con MDI y monitorización de glucosa intersticial intermitente.

La población pediátrica tiene unas peculiaridades que dificultan alcanzar los objetivos, ya que es probable que los niños y adolescentes con DM1 presenten elevaciones en los niveles de glucosa posprandiales y variaciones glucémicas interindividuales y diarias notables. Además, los niños de menor edad presentan más arbitrariedad con las comidas, siendo difícil ajustar el tratamiento con insulina, presentan más sensibilidad a la misma y las necesidades cambian constantemente, ya que crecen rápido, y en esta época hay mayor riesgo de hipoglucemia⁸. Por lo tanto, puede ser complejo mantener el nivel de glucosa de 70-180 mg/d en un 70% en el manejo de pacientes pediátricos con diabetes tipo 1. El objetivo de TIR recomendado propuesto por el Panel ATTD se consigue con mayor frecuencia con un sistema de administración de insulina automatizado: es decir, un infusor de insulina con rtCGM y un sistema de suspensión de baja glucosa o una administración de insulina en asa cerrada con un sensor de

glucosa más preciso y un sistema de alerta/alarma más sensible para la hiper e hipoglucemia³³. Basándose en los parámetros de glucosa, pocos niños con DM1 son capaces de alcanzar una TIR > 70%, mientras que el número aumenta sustancialmente si el objetivo se considera en TIR > 60%, por lo que, estos resultados hicieron que algunos autores cuestionaran el porcentaje de TIR recomendado⁸⁶. De hecho, las recomendaciones del Consenso Internacional modificaron el objetivo de TIR en pacientes de edad <25 años en las ocasiones que el objetivo de HbA1c sea de 7,5%, en aproximadamente >60% en vez de >70%³⁴. Sin embargo, aunque con una TIR superior al 60%, el riesgo de complicaciones crónicas sigue siendo limitado; no cabe duda de que cuanto mayor sea la TIR, menor será el riesgo de complicaciones, y el objetivo de TIR basado en la CGM debería ser > 70% para todos los niños con diabetes tipo 1⁸⁶.

Por otro lado, el TITR es un parámetro más exigente y novedoso que el TIR y que se está empezando a usar a raíz de la mejora del control glucémico con la ISCI en modalidad asa cerrada. En un estudio unicéntrico en pacientes pediátricos con esta modalidad el 87% superó el TITR > 50%, y el 52% mayor de 60%. En este estudio también observan que durante la noche hay una mejoría estadísticamente significativa de TITR, TIR, media de glucosa y CV, por lo que habría que plantear objetivos por tramos horarios, siendo más estrictos los nocturnos²⁰⁰.

En algunos de los estudios previos se ha comparado con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) mostrando en todo un porcentaje más elevado, por ejemplo, Cherubini et al. mostró un TIR del 56% frente al 40% de MDI^{86,201}. Este mismo grupo estableció que los grupos tratados con MDI e isCGM mostraban valores medianos de TAR significativamente mayores (44%) que los sujetos tratados con ISCI e isCGM (38%)⁸⁶. Además, los pacientes con ISCI y rtCGM cumplían un TIR > 70% el 28,1%, un 20% más que los que usaban MDI e isCGM, siendo la mejor opción en el momento de ese estudio (aún no se había desarrollado los sistemas automáticos de asa cerrada). Si se disminuía el TIR objetivo al 60% más de la mitad lo cumplían de los que tenían ISCI y rtCGM (52,5%)⁸⁶.

Gros Herguido et al. observaron en adolescentes y adultos un aumento de TIR de 65,3% hasta 73,8% al cambiar de ISCI + isCGM a ISCI + rtCGM en asa cerrada²⁰², demostrando que esta es la mejor opción para alcanzar los objetivos del Panel ATTD.

Con respecto al TITR también mejora con el cambio a ISCI + rtCGM en AHCL, Bahillo et al. observan una mejoría de TITR en niños del 48% al 62,7%, alcanzando el 100% de los niños un TITR > 50%, además en este estudio observan que la mejoría de TIR es

a expensas de TIR, ya que el tiempo entre 140-180 mg/dl apenas se modifica²⁰³. En otro estudio unicéntrico en pacientes pediátricos clasificados en 4 grupos (MDI + isCGM, MDI + rtCGM, SAPT, AHCL) se observa que el grupo con AHCL muestra un TIR significativamente mayor, siendo el grupo de MDI e isCGM el que menor TIR tiene (71.31±10.88% vs 52.17±19.36%), con respecto al TIR global fue del 37±14%, alcanzando solo el 19% el TIR≥50%, estos pacientes tenían una media de TIR del 81%²⁰⁴. Este TIR más bajo que en el otro estudio puede ser explicado porque la mayoría de los pacientes de este estudio no tenían AHCL. En otro estudio multicéntrico el TIR promedio es de 47,4±11,8%, alcanzando el 43,9% de los pacientes un TIR>50%, en este sí están todos los pacientes con Minimed 780G® o Tandem t:slim X2® Control IQ²⁰⁵. En nuestro primer estudio evaluamos el TIR teniendo nuestros pacientes con MDI e isCGM una media de 30,39 ±11,97, lejos del 50% recomendado, en el segundo proyecto no tenemos el dato de TIR.

Se necesita una gestión de la diabetes más rentable, y la tecnología podría ser clave para la prestación de la atención y la prevención de las complicaciones relacionadas con el manejo de la diabetes¹⁶⁵. Cada vez hay más evidencia de que las intervenciones digitales pueden tener el potencial de mejorar la atención de la diabetes, siendo de especial utilidad en pacientes pediátricos mal controlados, disminuyendo la HbA1c y mejorando la adherencia¹⁵¹ o en pacientes que viven lejos de los núcleos urbanos¹⁵².

La cantidad de datos del sistema sanitario también está aumentando exponencialmente, aunque a menudo permanecen almacenados y, por tanto, su verdadero potencial no es aprovechado. Una buena vinculación de los datos y la disponibilidad oportuna de los mismos para el personal sanitario de primera línea tienen el potencial de transformar la prestación de la atención^{165,167}. La descarga y revisión de los datos de diabetes son esenciales para tomar decisiones efectivas en el manejo médico de esta enfermedad. La red T1DX-QI en EEUU, durante la pandemia por Coronavirus, transformó cerca del 100% de las visitas en virtuales, obligando a los pacientes a realizar las descargas en casa, en lugar de que el personal de la clínica lo hiciera por ellos. Aunque los centros se adaptaron a este nuevo sistema, el hecho de que solo un sitio tuviera integración directa de los datos de diabetes en el flujo de trabajo de los registros electrónicos de salud y que otros centros involucraran a los proveedores en el proceso de descarga de datos sugiere que aún queda mucho por hacer para reducir las dificultades en la visualización y descarga de datos desde múltiples dispositivos. El personal de la clínica tuvo que estar disponible para ayudar a los pacientes a solucionar problemas con la

descarga en casa, destacando la complejidad de necesitar usar múltiples plataformas y la falta de interoperabilidad entre dispositivos y los registros electrónicos de salud¹⁵⁵.

Dado que en la población pediátrica los adolescentes son los peor controlados y que estos son los pacientes que están más influenciados y usan más las tecnologías podemos usarlas para ayudar a mejorar su control metabólico, junto a la educación diabetológica.

La tecnología está estrechamente vinculada a las plataformas en línea, la mayoría de ellas se basan en el uso de tecnologías móviles e inalámbricas para apoyar la consecución de objetivos de salud. Estas incluyen los medios sociales, herramientas mediadas por ordenador que facilitan el intercambio de información, telemedicina con consulta y monitorización remota por vídeo, monitorización remota de la glucosa utilizando el intercambio de datos de medidores de glucemia conectados a Internet con o sin retroalimentación externa, calculadoras de bolo de insulina o registros electrónicos utilizados para almacenar y gestionar de forma segura la información médica personal con fines de seguimiento y monitorización¹⁶⁵.

Sin embargo, un problema importante es que la cantidad de aplicaciones, sobre todo para teléfonos móviles es muy amplia, pero cada aplicación tiene un objetivo concreto, no realizando un manejo integral de la diabetes, además no están vinculadas al equipo médico¹⁶⁹.

Este uso de la tecnología generalmente ha mejorado el control glucémico, más en los pacientes peor controlados siendo su uso más extendido en DM2. En EEUU, un programa que combinaba App para el móvil, educadores de estilo de vida y de salud, con acceso a medición de glucosa y glucosa intersticial continua, para seguimiento entre visitas presenciales mostraba una mejoría de HbA1c, siendo más llamativo en los pacientes con HbA1c > 9%, mostrando un descenso de $2.3\% \pm 1.9\%$ ²⁰⁶. Otro estudio multicéntrico, que incluía adultos con DM tipo 1 y 2, realizado en Francia con un software (Diabeo) que te calcula el bolo de insulina teniendo en cuenta la glucosa preprandrial, las raciones y la actividad física planeada muestra resultados parecidos. En este estudio había un grupo control (G1), otro con Diabeo y una visita presencial cada 3 meses (G2) y otro con Diabeo y consultas telemáticas cada 2 semanas (G3). La HbA1c disminuyó en G2 y G3 de manera significativa, siendo mayor la disminución en el último, disminuyendo 0,9% comparado con G1²⁰⁷.

En la población pediátrica también se han realizado estudios, la mayoría a través de aplicaciones móviles, con especial interés en la adolescencia, por lo comentado previamente, además, ya disponen de su propio dispositivo móvil, mostrando resultados

disparés ^{208,209}, aunque en ninguno de estos dos estudios mejora la calidad de vida de los pacientes.

Hasta ahora, los datos utilizados para el análisis se hallaban en plataformas de gestión pasiva de pacientes, como la plataforma LibreView[®], que muestra los resultados de los pacientes individualmente y después de una entrada activa en el perfil del paciente. Además, la gestión de citas de los pacientes no estaba relacionada con la situación glucométrica del paciente. La plataforma Andiacare ha sido creada para que según la categoría o etiqueta se concrete una cita, ya sea telemática o presencial con una cadencia y tiempo de seguimiento diferenciado según la categoría que pertenece conforme su control glucométrico. Esta es la única base de datos que se utiliza para concertar citas médicas según el control metabólico además de la del estudio de UK mencionado en la introducción, en el contexto de la pandemia mundial por coronavirus, que categoriza a los pacientes según su control metabólico (HbA1c $\geq 10\%$, HbA1c 8,5-10% y HbA1c $\leq 8,5\%$), su riesgo de hipoglucemia, su función renal, su riesgo de ingreso, el estado del pie diabético y otros factores como el embarazo, la enfermedad mental o que lleve más de 18 meses sin seguimiento¹⁶⁴, aunque Andiacare solo tiene en cuenta datos glucométricos.

Este tipo de plataformas de gestión, como Andiacare, permiten optimizar los recursos citando a los pacientes con distinta frecuencia tanto presencial como telemáticamente en un intento de alcanzar los objetivos glucométricos recomendados. Esta plataforma permite usar de forma activa los datos de la plataforma LibreView[®] teniendo una visión global de los pacientes, mejorando así la gestión el tiempo de los profesionales y la atención a los pacientes. De esta manera se podrá intervenir cuando sea necesario, sin dejar a los pacientes que han empeorado esperando a la próxima cita sin recibir la respuesta adecuada.

Este proyecto es fundamental en el momento que estamos viviendo, ya que, como hemos visto los sistemas de asa cerrada, se muestran como la mejor opción para el control glucométrico de todos los pacientes pediátricos con DM1 ^{33,120,202,204,210}. Nos enfrentamos a un problema de sostenibilidad económica de los sistemas sanitarios para dar respuesta a esta evidencia por lo que se hacen necesarias herramientas de priorización que permitan un uso escalable de estas terapias.

Existen otros índices de categorización como el GRI, que combina diferentes variables glucométricas con diferente peso. En el análisis de nuestra cohorte incluyendo GRI observamos como se muestra como un algoritmo más exigente que Andiacare, estando

solo el 11% en la categoría óptima (A) y el 22% en la segunda (B), también hay más pacientes en la zona de peor control glucométrico (E) que en Andiacare (17,38%). De hecho, hay pacientes de nuestra categoría ámbar que pasan a la suya D (la segunda peor). En otro estudio en pacientes pediátricos y adultos se evaluó el GRI estando en la zona A casi el 10%, en la zona B casi el 20% y en la zona E 14,4%, con resultados parecidos a los nuestros. En este estudio comparan los pacientes adultos con los pediátricos y encuentran que el porcentaje de pacientes en las zonas A y B fue significativamente mayor en la población pediátrica (43,0 % frente a 23,3 %; $p < 0,05$)²¹¹. Hay que tener en cuenta que ambos son muy diferentes en su configuración ya que Andiacare usa sobre todo TIR y TBR y el GRI no tiene en cuenta el TIR, solo parámetros de hiperglucemia y de hipoglucemia. Con respecto a este índice a pesar de ser muy interesante, ya que sintetiza en un parámetro el control metabólico, no podemos olvidar que es una métrica nueva y aún no se ha estudiado su asociación con los resultados a largo plazo. Aunque, en vista de la alta correlación entre el TIR y el GRI, es muy probable que se encuentren correlaciones altas similares entre el GRI y las complicaciones a largo plazo⁸⁷.

Habrá que realizar más estudios con ambos algoritmos para conocer cual se correlaciona más con las complicaciones a largo plazo, que es lo que se pretende evitar con el tratamiento intensivo. La fortaleza del uso de estos algoritmos es que permiten planificar la escalabilidad de intervenciones terapéuticas que aseguren mejores resultados y la sostenibilidad de los sistemas de salud basados en la vía de priorización. Hay que seguir investigando nuevos algoritmos que combinen parámetros de control glucémico y parámetros de control no glucémicos, así como aquellos que incorporen la calidad de vida de pacientes y/ o cuidadores principales.

Cada vez está cobrando más importancia la medicina centrada en el paciente y su involucración en la toma de decisiones, por lo que no es solo fundamental mejorar el control glucémico, sino también tener en cuenta esta perspectiva del paciente con el objetivo de mejorar además su calidad de vida. En los Países Bajos, Zonneveld et al. analizan varios "Care groups" de diabetes y observaron que estos prestaban más atención a aspectos relacionados con la organización y manejo y menos a aspectos relacionados con la centralización del paciente y mejora de la calidad. Una de las conclusiones de este estudio es que la inclusión de la perspectiva del paciente podría ser muy valiosa y útil, especialmente en aspectos relacionados con la centralización en el paciente y calidad de la atención²¹². Esto se ha planteado a la hora de la realización de plataformas para el manejo de DM2, incluyendo la perspectiva del paciente, que

participa en la creación, y no solo el manejo del tratamiento si no también la nutrición, un aspecto muy importante en esta enfermedad¹⁶⁹.

Con respecto al proyecto 1 presenta la limitación de que no se dispone de los datos de hipoglucemias anteriores a la implantación del sensor ya que, previamente al uso del sensor realizaban glucemias capilares y no se realizó periodo de enmascaramiento. Otra limitación es que al participar los pacientes mejoró su educación en el manejo de la diabetes, lo que pudo llevar a los resultados observados.

Por otro lado, se usó el límite de HbA1c <7,5% como control metabólico óptimo, cuando ya estaba el objetivo de HbA1c<7% por sociedades científicas internacionales por lo que los resultados relacionados con su estratificación se pueden comparar con datos previos a la implantación del sensor, pero no posteriores.

Por último, se detecta una pérdida de seguimiento en la recogida de hemoglobina glicosilada a los 6 meses de seguimiento en un 40% de los pacientes. No detectando pérdidas en el seguimiento glucométrico a los 6 meses. La pérdida de seguimiento en la recogida de hemoglobina no ha evitado encontrar diferencias significativas en Hemoglobina glicosilada a los 6 meses en los grupos según su Hemoglobina glicosilada basal (HbA1c <7.5% versus HbA1c >7.5%), en concreto en el subgrupo HbA1c <7,5%.

En cuanto al proyecto 2, una de las limitaciones es que el análisis de los datos se ha centrado en parámetros exclusivamente de la Plataforma LibreView[®], sin tener en cuenta otros parámetros clínicos como la asistencia a consulta o analíticos como la HbA1c, así como no ha sido incluido el TITR, por no ser un parámetro estándar que podamos obtener de la aplicación LibreView[®].

Por otro lado, la plataforma Andiacare se ha centrado en el manejo de la enfermedad sin tener en cuenta la perspectiva del paciente, ya que inicialmente no se incluirá la valoración de la calidad de vida ni se ha tenido en cuenta la opinión del paciente a la hora de generarla.

La limitación más importante es que sólo los pacientes portadores de FreeStyle Libre 2[®] pueden formar parte del estudio, por lo que la mayoría de los niños menores de 4 años no son candidatos, siendo este grupo de edad uno de los que más vulnerabilidad presenta por lo comentado anteriormente.

CONCLUSIONES

1. La adherencia al sensor FreeStyle Libre® tiene un impacto positivo en el descenso de HbA1c siempre que se haga un uso adecuado del mismo, según este estudio entre 15-20 escaneos por día, mostrándose una adherencia ineficaz por encima de 20 escaneos.
2. La adherencia al sensor FreeStyle Libre® tiene un impacto en el descenso significativo en parámetros glucométricos de hipoglucemia si se realizan entre 7-11 escaneos diarios, por lo que la adherencia junto con una adecuada toma de decisiones pueden prevenir estos episodios, necesitando menor número de escaneos que para mejorar HbA1c.
3. Los pacientes con HbA1c igual o superior a 7,5% tras implantación del FreeStyle Libre® presentan un descenso significativo al mes y a los 3 meses de su uso, por lo que la tecnología es más eficaz en pacientes con peor control metabólico, pero hay que buscar estrategias para que la mejoría se mantenga en el tiempo, ya que a los 6 meses presentan un empeoramiento.
4. A pesar de los avances, el control glucométrico de los pacientes es subóptimo. Solo el 10% de los pacientes de la cohorte con MDI y monitorización FreeStyle Libre® cumplen todos los objetivos según el Consenso Internacional de Tiempo en Rango. El principal problema es el tiempo en rango y el tiempo por debajo de rango, alcanzando, en cambio, más de 2/3 el objetivo de tiempo por debajo de rango.
5. Los pacientes pediátricos en la franja de 12-18 años son los pacientes menos adherentes y los que menos cumplen los objetivos según el Consenso Internacional de Tiempo en Rango, por lo que debemos focalizar las estrategias para mejorar el control glucométrico en este grupo de pacientes.
6. La plataforma Andiacare se presenta como una plataforma de priorización asistencial que permite la identificación de los pacientes con DM1 que no consiguen los objetivos glucométricos, de forma aislada o categorizados con la combinación de varias variables glucométricas combinadas, permitiendo una semaforización en la asistencia que pueda dar lugar a un agendado inteligente con menor demora en los pacientes que más lo requieren.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barrio R, Ros P. Diabetes Tipo 1 en la edad pediátrica: insulinoterapia. *Asoc Española Pediatr.* 2019;(1):77–89. http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/06_insulinoterapia_en_la_diabetes_tipo_1_en_la_edad_pediatica.pdf
2. Libman I, Haynes A, Lyons S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(8):1160-1174. doi:10.1111/pedi.13454.
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S20-S42. doi:10.2337/dc24-S002.
4. Phillip M, Achenbach P, Addala A, et al. Consensus Guidance for Monitoring Individuals With Islet Autoantibody-Positive Pre-Stage 3 Type 1 Diabetes [published correction appears in *Diabetes Care.* 2024 Nov 1;47(11):2033. doi:10.2337/dc24-er11a.]. *Diabetes Care.* 2024;47(8):1276-1298. doi:10.2337/dci24-0042
5. Haller MJ, Bell KJ, Besser REJ, Casteels K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Screening, Staging, and Strategies to Preserve Beta-Cell Function in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Horm Res Paediatr.* 2024;97(6):529-545. doi: 10.1159/000543035.
6. Cherubini V, Chiarelli F. Autoantibody test for type 1 diabetes in children: are there reasons to implement a screening program in the general population? A statement endorsed by the Italian Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP-ISPED) and the Italian Society of Paediatrics (SIP). *Ital J Pediatr.* 2023;49(1):87. doi:10.1186/s13052-023-01438-32023
7. Ramos O, Asenjo-Mardones SM, Calzada-León R, et al. Documento de posición sobre complicaciones agudas en el niño y adolescente con diabetes mellitus tipo 1: hipoglucemia y cetoacidosis. *Alad.* 2020;10(1):26–40. doi:10.24875/alad.19000396
8. Deeb A. Challenges of Diabetes Management in Toddlers. *Diabetes Technol Ther.* 2017 Jul;19(7):383-390. doi:10.1089/dia.2017.0130.
9. Barrio R. Actualización de la diabetes tipo 1 en la edad pediátrica. *AEPap Curso de Actualización Pediatría.* 2016;3:369–77.

10. Rubio Cabezas O, Argente Oliver J. Diabetes mellitus en niños y adolescentes: Complicaciones crónicas y enfermedades asociadas. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2007;66(3):282–9. doi:10.1157/13099691
11. Cardona Hernandez R, Guerrero-Fernández J (2020). F 6.1.3 Diabetes mellitus tipo 1. Seguimiento. Complicaciones agudas y crónicas. Procesos intercurrentes. En *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología Pediátrica* (145-164). ERGON
12. OMS. Informe mundial sobre la diabetes. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2020.
13. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants. *Lancet*. 2024 Nov 23;404(10467):2077-2093. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02317-1.
14. Encuesta Europea de Salud en España (2020). Instituto de Información Sanitaria, Ministerio de Sanidad, Política social e Igualdad.
15. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–9. doi:10.1038/s41598-020-59643-7
16. Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, et al. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: A systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect*. 2020;10(2):98–115. doi:10.34172/hpp.2020.18
17. Salamanca Fresno L, González Casado I, Guerrero-Fernández J, Barrera Bonis AC, Itza Martín N (2020). F 6.1 Diabetes mellitus tipo 1. En *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología Pediátrica* (119-129). ERGON
18. Forga L. Epidemiología en la diabetes tipo 1: ayudando a encajar las piezas del puzzle. *Endocrinol y Nutr*. 2015;62(4):149–51. doi:10.1016/j.endonu.2015.02.002
19. Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *UpToDate*. 2022.
20. Karvonen M. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabetic Medicine*. 2006;23(8):857–66. doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01925.x
21. Conde Barreiro S, Rodríguez Rigual M, Bueno Lozano G, et al. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in children in Spain. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81(3):189.e1-189.e12. doi:10.1016/j.anpedi.2013.12.010
22. Gómez Gila AL, López Sigüero JP, Grupo Andaluz de Diabetes Infantil (GADI). Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en menores de 14 años en Andalucía (2000-2009) [póster]. XXXIII Congreso de la Sociedad Española de

- Endocrinología Pediátrica. Granada, 2011. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2011;2 (Suppl):104-105.
23. Castaño L, Urrutia I, Saso L. Impacto del avance de la genética en el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la diabetes mellitus Impact of advances in genetics on the diagnosis, treatment and prevention of diabetes mellitus. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2021;12(Suppl 2):47–55.
 24. Leiva Gea I, Antúnez Fernández C, Cardona Hernandez R, et al. Increased Presentation of Diabetic Ketoacidosis and Changes in Age and Month of Type 1 Diabetes at Onset during the COVID-19 Pandemic in Spain. Journal of Clinical Medicine. 2022; 11(15):4338. doi:10.3390/jcm11154338
 25. Barrett CE, Koyama AK, Alvarez P, et al. Risk for Newly Diagnosed Diabetes >30 Days After SARS-CoV-2 Infection Among Persons Aged <18 Years — United States, March 1, 2020–June 28, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71(2):59–65. doi:10.15585/mmwr.mm7102e2
 26. Dicembrini I, Cosentino C, Monami M, et al. Effects of real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Diabetol. 2021;58(4):401–410. doi:10.1007/s00592-020-01589-3.
 27. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, 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 Suppl 27:105-114. doi:10.1111/pedi.12737
 28. Elhabashy SA, Ezz elarab HS, Thabet RA, Oda AS. Assessment of self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetic children and adolescents and its influence on quality of life: practice and perspective. Egypt Pediatr Assoc Gaz. 2020, 68:22-10. doi:10.1186/s43054-020-00028-w
 29. Ortiz R, Banca L, Lucca M De, et al. Blood glucose self-monitoring technique in children with type 1 diabetes: A scoping review. 2021;25(3):1–5
 30. de Bock M, Agwu JC, Deabreu M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Glycemic Targets. Horm Res Paediatr. 2024; 97:546–554. doi:10.1159/000543266
 31. de Bock M, Codner E, Craig ME, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Glycemic targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young people with diabetes. Pediatr Diabetes. 2022;23(8):1270-1276. doi:10.1111/pedi.13455
 32. Giménez M, Díaz-Soto G, Andía V, et al. Documento de consenso SED-SEEP sobre el uso de la monitorización continua de la glucosa en España. Endocrinol Diabetes Nutr. 2018;65(S1):24–8. doi:10.1016/j.endien.2017.03.013

33. Urakami T. Significance of the CGM metric of time in range in children and adolescents with type 1 diabetes. *Endocr J.* 2022;69(9):1035–1042. doi:10.1507/endocrj.EJ22-0257.
34. Wilmot EG, Lumb A, Hammond P, et al. Time in range: A best practice guide for UK diabetes healthcare professionals in the context of the COVID-19 global pandemic. *Diabetic Medicine.* 2021;38(1):1–16. doi:10.1111/dme.14433.
35. Sánchez Conejero M, González de Buitrago Amigo J, González García A, et al. Monitorización de glucosa intersticial. *Vox Paediatr* 2019; 26:78-84x
36. Evans M, Welsh Z, Seibold A. Reductions in HbA1c with Flash Glucose Monitoring Are Sustained for up to 24 Months: A Meta-Analysis of 75 Real-World Observational Studies. *Diabetes Ther.* 2022;13(6):1175–85. doi:10.1007/s13300-022-01253-9
37. Gordon I, Rutherford C, Makarounas-Kirchmann K, Kirchmann M. Meta-analysis of average change in laboratory-measured HbA1c among people with type 1 diabetes mellitus using the 14 day Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;164:108158. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108158
38. Evans M, Welsh Z, Ells S, Seibold A. The Impact of Flash Glucose Monitoring on Glycaemic Control as Measured by HbA1c: A Meta-analysis of Clinical Trials and Real-World Observational Studies. *Diabetes Ther.* 2020;11(1):83–95. doi:10.1007/s13300-019-00720-0
39. 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(1):e001052. doi:10.1136/bmjdr-2019-001052
40. Abbots Diabetes Care. FreeStyle [Internet]. Abbots Diabetes Care. 2022. Disponible en: <https://www.freestyle.abbott/es-es/inicio.html>
41. Abbots Diabetes Care. Welcome to the MARD, MARD world of Diabetes care [Internet]. Abbots Diabetes Care. 2022. Disponible en: <https://www.abbott.com/corpnewsroom/diabetes-care/welcome-to-the-MARD-world-of-diabetes-care.html>
42. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group; Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(14):1464-1476. doi:10.1056/NEJMoa0805017.
43. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group; Beck RW, Buckingham B, Miller K, et al. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(11):1947-53. doi:10.2337/dc09-0889.

44. Ruiz-De-Adana MS, Domínguez-Lopez ME, MacHado A, et al. Real-time continuous glucose monitoring and National Health Services. Do we have enough information to pay for it? *Avances en Diabetología*. 2011;27(6):204–14
45. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: Meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ*. 2011;343:d3805. doi:10.1136/bmj.d3805
46. Guía de usuario Dexcom G6. [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.dexcom.com/es-ES/downloadsandguides/search>
47. Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes. Monitorización continua de glucosa y monitorización flash de glucosa. Guía rápida de uso. España: Sociedad Española de Diabetes (SED); 2018. Disponible en: <https://d2q8uh6bd0ohj9.cloudfront.net/wp-content/uploads/2019/05/27160005/monitorizacion-continua-y-flash-glucosa.pdf>
48. Guía del usuario de Dexcom ONE+, 2023. Disponible en: <https://www.dexcom.com/es-ES/downloadsandguides/search>
49. Gilbert TR, Noar A, Blalock O, Polonsky WH. Change in Hemoglobin A1c and Quality of Life with Real-Time Continuous Glucose Monitoring Use by People with Insulin-Treated Diabetes in the Landmark Study. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(S1):S35-S39. doi:10.1089/dia.2020.0666
50. Guía de usuario Dexcom G7 [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.dexcom.com/es-ES/downloadsandguides/search>
51. Medtronic. Medtronic [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.medtronic-diabetes.com>
52. Lin H, Yi J. Current status of HbA1c biosensors. *Sensors (Basel)*. 2017;17(8):1–18. doi:10.3390/s17081798.
53. Little RR, Rohlfing CL. HbA1c standardization: Background, progress and current issues. *Lab Med*. 2009;40(6):368–73. doi:10.1309/LM3DUSEIBXHTVZ70
54. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. 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(14):977-986. doi:10.1056/NEJM199309303291401
55. Kahn R, Hicks J, Muller M, et al. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: The American diabetes association, European association for the study of diabetes, international federation of clinical chemistry and laboratory medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2399–400.

56. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 14. Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S258-S281. doi:10.2337/dc24-S014
57. Kaiifa G, Veneti S, Polychronopoulos G, et al. Is HbA1c an ideal biomarker of well-controlled diabetes?. *Postgrad Med J*. 2021;97(1148):380-383. doi:10.1136/postgradmedj-2020-138756
58. Escribano-Serrano J, García-Domínguez L, Díaz-Pintado MT. Glucohemoglobina HbA1c. Segunda parte: medirla. *Semergen - Medicina De Familia*. 2010;36(2):89-94
59. Hanas R, John WG; International HbA_{1c} Consensus Committee. 2013 update on the worldwide standardization of the hemoglobin A(1c) measurement. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(5):1041-1042. doi:10.1515/cclm-2013-0161
60. Goberna R, Aguilar Diosdado M, Santos Rey K, Mateo J. Documento de consenso para la armonización de resultados de HbA1c en España. *Av Diabetol*. 2009;(25):35-37.
61. Hirst JA, McLellan JH, Price CP, et al. Performance of point-of-care HbA1c test devices: Implications for use in clinical practice - A systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(2):167-180. doi:10.1515/cclm-2016-0303
62. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S5-S9. doi:10.2337/dc23-Srev
63. Felner EI, McGrath M. Inaccurate hemoglobin A(1C) levels in patients with type 1 diabetes and hereditary persistence of hemoglobin F. *J Pediatr*. 2008;153(1):137-139. doi:10.1016/j.jpeds.2008.01.024
64. Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(3):221-230. doi:10.1016/S2213-8587(18)30136-0
65. Dungan KM. 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark) as a marker of short-term glycemic control and glycemic excursions. *Expert Rev Mol Diagn*. 2008;8(1):9-19. doi:10.1586/14737159.8.1.9
66. Bergenstal RM, Gal RL, Connor CG, et al. Racial Differences in the Relationship of Glucose Concentrations and Hemoglobin A1c Levels. *Ann Intern Med*. 2017;167(2):95-102. doi:10.7326/M16-259
67. Herman WH. Are There Clinical Implications of Racial Differences in HbA1c? Yes, to Not Consider Can Do Great Harm!. *Diabetes Care*. 2016;39(8):1458-1461. doi:10.2337/dc15-2686

68. Cavagnoli G, Pimentel AL, Freitas PA, et al. Effect of ethnicity on HbA1c levels in individuals without diabetes: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171315. doi:10.1371/journal.pone.0171315
69. Pani LN, Korenda L, Meigs JB, et al. Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. *Diabetes Care*. 2008;31(10):1991-1996. doi:10.2337/dc08-0577
70. Dubowitz N, Xue W, Long Q, et al. Aging is associated with increased HbA1c levels, independently of glucose levels and insulin resistance, and also with decreased HbA1c diagnostic specificity. *Diabet Med*. 2014;31(8):927-935. doi:10.1111/dme.12459
71. Masuch A, Friedrich N, Roth J, et al. Preventing misdiagnosis of diabetes in the elderly: age-dependent HbA1c reference intervals derived from two population-based study cohorts. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(1):20. doi:10.1186/s12902-019-0338-7
72. Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(2):66-72. doi:10.1089/dia.2018.0384
73. Yang G, Au Yeung SL, Schooling CM. Sex differences in the association of fasting glucose with HbA1c, and their consequences for mortality: A Mendelian randomization study. *EBioMedicine*. 2022;84:104259. doi:10.1016/j.ebiom.2022.104259
74. Nakagami T, Oya J, Kasahara T, Uchigata Y. Effect of hemoglobin levels and sex on HbA1c levels among Japanese population. *Diabetes Endocrinol*. 2017;1(1):3. doi:10.24983/scitemed.de.2017.00044
75. Bae JC, Suh S, Jin SM, et al. Hemoglobin A1c values are affected by hemoglobin level and gender in non-anemic Koreans. *J Diabetes Investig*. 2014;5(1):60-65. doi:10.1111/jdi.12123
76. de Pablos Velasco P, Franch J, Banegas Banegas JR, et al. Estudio epidemiológico del perfil clínico y control glucémico del paciente diabético atendido en centros de atención primaria en España (estudio EPIDIAP). *Endocrinología y Nutrición*. 2009;56(5):233-240. doi:10.1016/S1575-0922(09)71406-8
77. Berchíd Débdi MS, Caraballo Ramos I, Martínez Chaves V. Análisis del grado de control metabólico en pacientes con diabetes tipo 2 en atención primaria. *Estudio Audiabet. Medicina de Familia Andalucía*. 2019;2:107-13.

78. Lahoz-Rallo B, Blanco-Gonzalez M, Casas-Ciria I, et al. Cardiovascular disease risk in subjects with type 2 diabetes mellitus in a population in southern Spain. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;76(3):436-444. doi:10.1016/j.diabres.2006.09.028
79. Domínguez Sánchez-Migallón P. Control Metabólico en Pacientes Diabéticos Tipo 2: grado de Control y nivel de Conocimientos (Estudio AZUER). *Revista Clínica de Medicina de Familia.* 2011;4(1):32–41. doi:10.4321/S1699-695X2011000100006
80. Carls G, Huynh J, Tuttle E, et al. Achievement of Glycated Hemoglobin Goals in the US Remains Unchanged Through 2014. *Diabetes Ther.* 2017;8(4):863-873. doi:10.1007/s13300-017-0280-5
81. Mannucci E, Monami M, Dicembrini I, et al. Achieving HbA1c targets in clinical trials and in the real world: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(5):477-495. doi:10.1007/s40618-014-0069-6
82. Cardona-Hernandez R, Schwandt A, Alkandari H, et al. Glycemic Outcome Associated With Insulin Pump and Glucose Sensor Use in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. Data From the International Pediatric Registry SWEET. *Diabetes Care.* 2021;44(5):1176-1184. doi:10.2337/dc20-1674
83. Sastre J, Pinés PJ, Moreno J, et al. Metabolic control and treatment patterns in patients with type 1 diabetes in Castilla-La Mancha: the DIAbetes tipo 1 in Castilla La Mancha study. *Endocrinol Nutr.* 2012;59(9):539-546. doi:10.1016/j.endonu.2012.07.003
84. Vázquez Sánchez M, Pitarch Roca E, Gimeno-Hernández Garza V, et al. Caracterización y control metabólico de los pacientes pediátricos con diabetes mellitus de tipo 1 tratados con múltiples dosis de insulina. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2022;13(2):16-26. doi:10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Sep.698
85. Advani A. Positioning time in range in diabetes management. *Diabetologia.* 2020;63(2):242-252. doi:10.1007/s00125-019-05027-0
86. Cherubini V, Bonfanti R, Casertano A, et al. Time In Range in Children with Type 1 Diabetes Using Treatment Strategies Based on Nonautomated Insulin Delivery Systems in the Real World. *Diabetes Technol Ther.* 2020;22(7):509-515. doi:10.1089/dia.2020.0031
87. Klonoff DC, Wang J, Rodbard D, et al. A Glycemia Risk Index (GRI) of Hypoglycemia and Hyperglycemia for Continuous Glucose Monitoring Validated

- by Clinician Ratings. *J Diabetes Sci Technol.* 2023;17(5):1226-1242. doi:10.1177/19322968221085273
88. Bellido V, Aguilera E, Cardona-Hernandez R, et al. Expert Recommendations for Using Time-in-Range and Other Continuous Glucose Monitoring Metrics to Achieve Patient-Centered Glycemic Control in People With Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2023;17(5):1326-1336. doi:10.1177/19322968221088601
89. Dunn TC, Ajjan RA, Bergenstal RM, Xu Y. Is It Time to Move Beyond TIR to TITR? Real-World Data from Over 20,000 Users of Continuous Glucose Monitoring in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2024;26(3):203-210. doi:10.1089/dia.2023.0565
90. Castañeda J, Arrieta A, van den Heuvel T, et al. Time in Tight Glucose Range in Type 1 Diabetes: Predictive Factors and Achievable Targets in Real-World Users of the MiniMed 780G System. *Diabetes Care.* 2024;47(5):790-797. doi:10.2337/dc23-1581
91. Bellido V, Pinés-Corrales PJ, Villar-Taibo R, Ampudia-Blasco FJ. Time-in-range for monitoring glucose control: Is it time for a change?. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;177:108917. doi:10.1016/j.diabres.2021.108917
92. Miller EM. Using Continuous Glucose Monitoring in Clinical Practice. *Clin Diabetes.* 2020;38(5):429-438. doi:10.2337/cd20-0043
93. Heinemann L, Freckmann G, Müller-Wieland D, Kellner M. Critical Reappraisal of the Time-in-Range: Alternative or Useful Addition to Glycated Hemoglobin?. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14(5):922-927. doi:10.1177/1932296819883885
94. Marks BE, Wolfsdorf JI. Monitoring of Pediatric Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:128. doi:10.3389/fendo.2020.00128
95. Yoshii H, Mita T, Katakami N, et al. The Importance of Continuous Glucose Monitoring-derived Metrics Beyond HbA1c for Optimal Individualized Glycemic Control. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(10):e3990-e4003. doi:10.1210/clinem/dgac459
96. Hallström S, Hirsch IB, Ekelund M, et al. Characteristics of Continuous Glucose Monitoring Metrics in Persons with Type 1 and Type 2 Diabetes Treated with Multiple Daily Insulin Injections. *Diabetes Technol Ther.* 2021;23(6):425-433. doi:10.1089/dia.2020.0577
97. Suzuki J, Urakami T, Yoshida K, et al. Association between scanning frequency of flash glucose monitoring and continuous glucose monitoring-derived glycemic makers in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Int.* 2021;63(2):154-159. doi:10.1111/ped.14412

98. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care*. 2019;42(3):400-405. doi:10.2337/dc18-1444
99. El Malahi A, Van Elsen M, Charleer S, et al. Relationship between Time in Range, Glycemic Variability, HbA1c, and Complications in Adults with Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2022 Feb 1;107(2):E570–81.
100. Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(2):81-85. doi:10.1089/dia.2018.0310
101. Díaz-Soto G, Bahillo-Curieses MP, Jimenez R, et al. The relationship between glycosylated hemoglobin, time-in-range and glycemic variability in type 1 diabetes patients under flash glucose monitoring. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021;68(7):465-471. doi:10.1016/j.endien.2021.11.006
102. Beck RW, Connor CG, Mullen DM, et al. The Fallacy of Average: How Using HbA1c Alone to Assess Glycemic Control Can Be Misleading. *Diabetes Care*. 2017;40(8):994-999. doi:10.2337/dc17-0636
103. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, Wilson DM, Kollman. Relationship of A1C to glucose concentrations in children with type 1 diabetes: assessments by high-frequency glucose determinations by sensors. *Diabetes Care*. 2008;31(3):381-385. doi:10.2337/dc07-1835
104. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1473-1478. doi:10.2337/dc08-0545
105. Rodbard D. Continuous glucose monitoring metrics (Mean Glucose, time above range and time in range) are superior to glycated haemoglobin for assessment of therapeutic efficacy. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(2):596-601. doi:10.1111/dom.14906
106. Biester T, Berget C, Boughton C, et al. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Diabetes Technologies - Insulin Delivery. *Horm Res Paediatr*. 2024;97(6):636-662. doi:10.1159/000543034
107. Sherr JL, Schoelwer M, Dos Santos TJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes technologies: Insulin delivery. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1406-1431. doi:10.1111/pedi.13421
108. Sherr JL, Hermann JM, Campbell F, et al. Use of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes and its impact on metabolic control:

- comparison of results from three large, transatlantic paediatric registries. *Diabetologia*. 2016;59(1):87-91. doi:10.1007/s00125-015-3790-6
109. Hirsch IB, Abelseth J, Bode BW, et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther*. 2008;10(5):377-383. doi:10.1089/dia.2008.0068
 110. Slover RH, Welsh JB, Criego A, et al. Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(1):6-11. doi:10.1111/j.1399-5448.2011.00793.x.
 111. Nimri R, Battelino T, Laffel LM, et al; NextDREAM Consortium. Insulin dose optimization using an automated artificial intelligence-based decision support system in youths with type 1 diabetes. *Nat Med*. 2020;26(9):1380-1384. doi: 10.1038/s41591-020-1045-7.
 112. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2013;369(3):224-232. doi:10.1056/NEJMoa1303576
 113. Choudhary P, de Portu S, Arrieta A, et al. Use of sensor-integrated pump therapy to reduce hypoglycaemia in people with Type 1 diabetes: a real-world study in the UK. *Diabet Med*. 2019;36(9):1100-1108. doi:10.1111/dme.14043
 114. Sherr JL, Palau Collazo M, Cengiz E, et al. Safety of nighttime 2-hour suspension of Basal insulin in pump-treated type 1 diabetes even in the absence of low glucose. *Diabetes Care*. 2014;37(3):773-779. doi:10.2337/dc13-1608
 115. Buckingham BA, Bailey TS, Christiansen M, et al. Evaluation of a Predictive Low-Glucose Management System In-Clinic. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(5):288-292. doi:10.1089/dia.2016.0319
 116. Forlenza GP, Li Z, Buckingham BA, et al. Predictive Low-Glucose Suspend Reduces Hypoglycemia in Adults, Adolescents, and Children With Type 1 Diabetes in an At-Home Randomized Crossover Study: Results of the PROLOG Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2155-2161. doi:10.2337/dc18-0771
 117. Abraham MB, Nicholas JA, Smith GJ, et al. Reduction in Hypoglycemia With the Predictive Low-Glucose Management System: A Long-term Randomized Controlled Trial in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(2):303-310. doi:10.2337/dc17-1604
 118. Alotaibi A, Al Khalifah R, McAssey K. The efficacy and safety of insulin pump therapy with predictive low glucose suspend feature in decreasing hypoglycemia in children with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(7):1256-1267. doi:10.1111/pedi.13088

119. Boughton CK, Hovorka R. New closed-loop insulin systems. *Diabetologia*. 2021;64(5):1007-1015. doi:10.1007/s00125-021-05391-w
120. Weisman A, Bai JW, Cardinez M, et al. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(7):501-512. doi:10.1016/S2213-8587(17)30167-5
121. Collyns OJ, Meier RA, Betts ZL, et al. Improved Glycemic Outcomes With Medtronic MiniMed Advanced Hybrid Closed-Loop Delivery: Results From a Randomized Crossover Trial Comparing Automated Insulin Delivery With Predictive Low Glucose Suspend in People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(4):969-975. doi:10.2337/dc20-2250
122. Ekhlaspour L, Town M, Raghinaru D, et al. Glycemic Outcomes in Baseline Hemoglobin A1C Subgroups in the International Diabetes Closed-Loop Trial. *Diabetes Technol Ther*. 2022;24(8):588-591. doi:10.1089/dia.2021.0524
123. McVean J, Forlenza GP, Beck RW, et al. Effect of Tight Glycemic Control on Pancreatic Beta Cell Function in Newly Diagnosed Pediatric Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;329(12):980-989. doi:10.1001/jama.2023.2063
124. Boughton CK, Allen JM, Ware J, et al. Closed-Loop Therapy and Preservation of C-Peptide Secretion in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2022;387(10):882-893. doi:10.1056/NEJMoa2203496
125. Klausmann G, Hramiak I, Qvist M, et al. Evaluation of preference for a novel durable insulin pen with memory function among patients with diabetes and health care professionals. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:285-292. doi:10.2147/PPA.S41929
126. Danne T, Forst T, Deinhard J, et al. No effect of insulin pen with memory function on glycemic control in a patient cohort with poorly controlled type 1 diabetes: a randomized open-label study. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(6):1392-1397. doi:10.1177/193229681200600619
127. Adolfsson P, Veijola R, Huot C, et al. Safety and patient perception of an insulin pen with simple memory function for children and adolescents with type 1 diabetes--the REMIND study. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(9):1455-1463. doi:10.1185/03007995.2012.698258
128. Cranston I, Jamdade V, Liao B, Newson RS. Clinical, Economic, and Patient-Reported Benefits of Connected Insulin Pen Systems: A Systematic

- Literature Review. *Adv Ther.* 2023;40(5):2015-2037. doi:10.1007/s12325-023-02478-1
129. Álvarez Casaño M, Alonso Montejo MDM, Leiva Gea I, et al. Study of the quality of life and adherence to treatment in patients from 2 to 16 years-old with type 1 diabetes mellitus in Andalusia, Spain. *An Pediatr (Engl Ed).* 2021;94(2):75-81. doi:10.1016/j.anpedi.2020.03.016
 130. Moreland EC, Tovar A, Zuehlke JB, et al. The impact of physiological, therapeutic and psychosocial variables on glycemic control in youth with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17(11):1533-1544. doi:10.1515/jpem.2004.17.11.1533
 131. 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;12(1):11-17. doi:10.1111/j.1399-5448.2010.00650.x
 132. Vidal Flor M, Jansà Morató M, Galindo Rubio M, Penalba Martínez M. Factors associated to adherence to blood glucose self-monitoring in patients with diabetes treated with insulin. The dapa study. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2018;65(2):99-106. doi:10.1016/j.endinu.2017.10.005
 133. Patton SR. Adherence to glycemic monitoring in diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(3):668-675. doi:10.1177/1932296814567709
 134. Murata T, Kuroda A, Matsuhisa M, et al. Predictive Factors of the Adherence to Real-Time Continuous Glucose Monitoring Sensors: A Prospective Observational Study (PARCS STUDY). *J Diabetes Sci Technol.* 2021;15(5):1084-1092. doi:10.1177/1932296820939204
 135. Sousa C, Neves JS, Dias CC, Sampaio R. Adherence to glucose monitoring with intermittently scanned continuous glucose monitoring in patients with type 1 diabetes. *Endocrine.* 2023;79(3):477-483. doi:10.1007/s12020-022-03288-1
 136. Giani E, Snelgrove R, Volkening LK, Laffel LM. Continuous Glucose Monitoring (CGM) Adherence in Youth With Type 1 Diabetes: Associations With Biomedical and Psychosocial Variables. *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11(3):476-483. doi:10.1177/1932296816676280
 137. Tauschmann M, Forlenza G, Hood K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes technologies: Glucose monitoring. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(8):1390-1405. doi:10.1111/pedi.13451

138. Gonzalez JS, Tanenbaum ML, Commissariat PV. Psychosocial factors in medication adherence and diabetes self-management: Implications for research and practice. *Am Psychol.* 2016;71(7):539-551. doi:10.1037/a0040388
139. Hilliard ME, Levy W, Anderson BJ, et al. Benefits and Barriers of Continuous Glucose Monitoring in Young Children with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21(9):493-498. doi:10.1089/dia.2019.0142
140. Tanenbaum ML, Hanes SJ, Miller KM, et al. Diabetes Device Use in Adults With Type 1 Diabetes: Barriers to Uptake and Potential Intervention Targets. *Diabetes Care.* 2017;40(2):181-187. doi:10.2337/dc16-1536
141. Nam S, Chesla C, Stotts NA, et al. Barriers to diabetes management: patient and provider factors. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2011;93(1):1-9. doi: 10.1016/j.diabres.2011.02.002.
142. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S111-S125. doi:10.2337/dc24-S006
143. Bergenstal RM, Simonson GD, Heinemann L. More Green, Less Red: How Color Standardization May Facilitate Effective Use of CGM Data. *J Diabetes Sci Technol.* 2022;16(1):3-6. doi:10.1177/19322968211053341
144. Montaser E, Fabris C, Kovatchev B. Essential Continuous Glucose Monitoring Metrics: The Principal Dimensions of Glycemic Control in Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2022;24(11):797-804. doi:10.1089/dia.2022.0104
145. Zhang B. Expert Consensus on Telemedicine Management of Diabetes (2020 Edition). *Int J Endocrinol.* 2021;2021:6643491. doi:10.1155/2021/6643491
146. Aberer F, Hochfellner DA, Mader JK. Application of Telemedicine in Diabetes Care: The Time is Now. *Diabetes Ther.* 2021;12(3):629-639. doi:10.1007/s13300-020-00996-7
147. Snoswell CL, Chelberg G, De Guzman KR, et al. The clinical effectiveness of telehealth: A systematic review of meta-analyses from 2010 to 2019. *J Telemed Telecare.* 2023;29(9):669-684. doi:10.1177/1357633X211022907
148. Guljas R, Ahmed A, Chang K, Whitlock A. Impact of telemedicine in managing type 1 diabetes among school-age children and adolescents: an integrative review. *J Pediatr Nurs.* 2014;29(3):198-204. doi:10.1016/j.pedn.2013.10.013

149. De Guzman KR, Snoswell CL, Taylor ML, et al. A Systematic Review of Pediatric Telediabetes Service Models. *Diabetes Technol Ther.* 2020;22(8):623-638. doi:10.1089/dia.2019.0489
150. Knox ECL, Quirk H, Glazebrook C, et al. Impact of technology-based interventions for children and young people with type 1 diabetes on key diabetes self-management behaviours and prerequisites: a systematic review. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):7. doi:10.1186/s12902-018-0331-6
151. Crossen S, Glaser N, Sauers-Ford H, et al. Home-based video visits for pediatric patients with poorly controlled type 1 diabetes. *J Telemed Telecare.* 2020;26(6):349-355. doi:10.1177/1357633X19828173
152. Wood CL, Clements SA, McFann K, et al. Use of Telemedicine to Improve Adherence to American Diabetes Association Standards in Pediatric Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18(1):7-14. doi:10.1089/dia.2015.0123
153. March CA, Flint A, DeArment D, et al. Paediatric diabetes care during the COVID-19 pandemic: Lessons learned in scaling up telemedicine services. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2020;4(1):e00202. Published 2020 Nov 21. doi:10.1002/edm2.202
154. Danne T, Limbert C. COVID-19 and children with diabetes: emerging knowledge. *Practical Diabetes.* 2020;37(4):147-148a. doi:10.1002/pdi.2289
155. Lee JM, Carlson E, Albanese-O'Neill A, et al. Adoption of Telemedicine for Type 1 Diabetes Care During the COVID-19 Pandemic. *Diabetes Technol Ther.* 2021;23(9):642-651. doi:10.1089/dia.2021.0080
156. Fogel JL, Raymond JK. Implementing Telehealth in Pediatric Type 1 Diabetes Mellitus. *Pediatr Clin North Am.* 2020;67(4):661-664. doi:10.1016/j.pcl.2020.04.009
157. Danne T, Limbert C, Puig Domingo M, et al. Telemonitoring, Telemedicine and Time in Range During the Pandemic: Paradigm Change for Diabetes Risk Management in the Post-COVID Future. *Diabetes Ther.* 2021;12(9):2289-2310. doi:10.1007/s13300-021-01114-x
158. Braune K, Boss K, Schmidt-Herzel J, et al. Shaping Workflows in Digital and Remote Diabetes Care During the COVID-19 Pandemic via Service Design: Prospective, Longitudinal, Open-label Feasibility Trial. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2021;9(4):e24374. doi:10.2196/24374
159. Sánchez Conejero M, González de Buitrago Amigo J, Tejado Bravo ML, de Nicolás Jiménez JM. Impact of COVID-19 lockdown on glucemic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *An Pediatr (Engl Ed).* 2022;97(1):22-29. doi:10.1016/j.anpede.2020.12.022

160. Doupis J, Festas G, Tsilivigos C, et al. Smartphone-Based Technology in Diabetes Management. *Diabetes Ther.* 2020;11(3):607-619. doi:10.1007/s13300-020-00768-3
161. Vanhaecht K, De Witte K, Sermeus W. The impact of clinical pathways on the organisation of care processes. PhD dissertation, Belgium: KU Leuven; 2007
162. Schrijvers G, van Hoorn A, Huiskes N. The care pathway: concepts and theories: an introduction. *Int J Integr Care.* 2012;12(Spec Ed Integrated Care Pathways):e192. doi:10.5334/ijic.812
163. Vrijhoef HJ, de Belvis AG, de la Calle M, et al. IT-supported integrated care pathways for diabetes: A compilation and review of good practices. *Int J Care Coord.* 2017;20(1-2):26-40. doi:10.1177/2053434517714427
164. Choudhary P, Wilmot EG, Owen K, et al. A roadmap to recovery: ABCD recommendations on risk stratification of adult patients with diabetes in the post-COVID-19 era. *Diabet Med.* 2021;38(3):e14462. doi:10.1111/dme.14462
165. Wake DJ, He J, Czesak AM, et al. MyDiabetesMyWay: An Evolving National Data Driven Diabetes Self-Management Platform. *J Diabetes Sci Technol.* 2016;10(5):1050-1058. doi:10.1177/1932296816648168
166. Gaudillère M, Pollin-Javon C, Brunot S, et al. Effects of remote care of patients with poorly controlled type 1 diabetes included in an experimental telemonitoring programme. *Diabetes Metab.* 2021;47(6):101251. doi:10.1016/j.diabet.2021.101251
167. Rodríguez-Rodríguez I, Zamora-Izquierdo M-Á, Rodríguez J-V. Towards an ICT-Based Platform for Type 1 Diabetes Mellitus Management. *Applied Sciences.* 2018; 8(4):511. doi:10.3390/app8040511
168. Park SW, Kim G, Hwang YC, et al. Validation of the effectiveness of a digital integrated healthcare platform utilizing an AI-based dietary management solution and a real-time continuous glucose monitoring system for diabetes management: a randomized controlled trial. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2020;20(1):156. doi:10.1186/s12911-020-01179-x
169. Joachim S, Forkan ARM, Jayaraman PP, et al. A Nudge-Inspired AI-Driven Health Platform for Self-Management of Diabetes. *Sensors (Basel).* 2022;22(12):4620. doi:10.3390/s22124620
170. Medtronic [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.medtronic.com/es-es/profesionales-de-la-salud/integrated-health-solutions/developing-high-performance-organizations.html>

171. Hubanks S, Kuyken W. Quality of life Assesment. An Annotated Bibliography. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1994.
172. Llach, XB. Qué es y cómo se mide la calidad de vida relacionada con la salud. *Gastroenterología y Hepatología*. 2024;27(Supl 3):2-6.
173. Riaño Galán I. Encuentro con el experto: calidad de vida en enfermedades endocrinológicas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2017;8 (Suppl):86-93.
174. Lindholm Olinder A, DeAbreu M, Greene S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes education in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1229-1242. doi:10.1111/pedi.13418
175. Kingsley C, Patel S. Patient-reported outcome measures and patient-reported experience measures. *BJA Education*. 2017;17(4):137–44. doi:10.1093/bjaed/mkw060
176. Black N. Patient reported outcome measures could help transform healthcare. *BMJ*. 2013;346:f167. doi:10.1136/bmj.f167
177. Borg S, Eeg-Olofsson K, Palaszewski B, et al. Patient-reported outcome and experience measures for diabetes: development of scale models, differences between patient groups and relationships with cardiovascular and diabetes complication risk factors, in a combined registry and survey study in Sweden. *BMJ Open*. 2019;9(1):e025033. doi:10.1136/bmjopen-2018-025033
178. Girling I, Day E, Fazakerley K, et al. What young people want from their diabetes team: Developing a patient reported experience measure (PREM) for young people with type 1 diabetes. *Practical Diabetes*. 2015;32(4):142–147a. doi:10.1002/pdi.1941
179. Varni JW, Curtis BH, Abetz LN, et al. Content validity of the PedsQL™ 3.2 Diabetes Module in newly diagnosed patients with Type 1 diabetes mellitus ages 8-45. *Qual Life Res*. 2013;22(8):2169-2181. doi:10.1007/s11136-012-0339-8
180. Lacámara Ormaechea N, Balseiro Campoamor M, Ruiz Serrano A, et al. Relación entre calidad de vida y control metabólico, tipos de tratamiento con insulina y monitorización de glucemia en diabetes mellitus tipo 1. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2019;10(2):60-68. doi. 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2019.Dec.511
181. Murillo M, Bel J, Pérez J, et al. Health-related quality of life (HRQOL) and its associated factors in children with Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM). *BMC Pediatr*. 2017;17(1):16. doi:10.1186/s12887-017-0788-x

182. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, et al. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10057):2254-2263. doi:10.1016/S0140-6736(16)31535-5
183. Choudhary P, Campbell F, Joule N, Kar P; Diabetes UK. A Type 1 diabetes technology pathway: consensus statement for the use of technology in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2019;36(5):531-538. doi:10.1111/dme.13933
184. Ramírez-Mendoza F, González JE, Gasca E, et al. Time in range and HbA1c after 6 months with a multidisciplinary program for children and adolescents with diabetes mellitus, real world data from Mexico City. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(1):61-68. doi:10.1111/pedi.12921
185. 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. doi:10.1016/j.diabres.2017.12.015
186. Bahillo-Curieses MP, Díaz-Soto G, Vidueira-Martínez AM, Torres-Ballester I, Gómez-Hoyos E, de Luis-Román D. Assessment of metabolic control and use of flash glucose monitoring systems in a cohort of pediatric, adolescents, and adults patients with Type 1 diabetes. *Endocrine*. 2021;73(1):47-51. doi:10.1007/s12020-021-02691-4
187. Pemberton JS, Kershaw M, Dias R, et al. DYNAMIC: Dynamic glucose management strategies delivered through a structured education program improves time in range in a socioeconomically deprived cohort of children and young people with type 1 diabetes with a history of hypoglycemia. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(2):249-260. doi:10.1111/pedi.13155
188. Landau Z, Abiri S, Gruber N, et al. Use of flash glucose-sensing technology (FreeStyle Libre) in youth with type 1 diabetes: AWeSoMe study group real-life observational experience. *Acta Diabetol*. 2018;55(12):1303-1310. doi:10.1007/s00592-018-1218-8
189. Rasmussen VF, Vestergaard ET, Schwandt A, et al. Proportion of Basal to Total Insulin Dose Is Associated with Metabolic Control, Body Mass Index, and Treatment Modality in Children with Type 1 Diabetes-A Cross-Sectional Study with Data from the International SWEET Registry. *J Pediatr*. 2019;215:216-222.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2019.06.002
190. Strich D, Balagour L, Shenker J, Gillis D. Lower Basal Insulin Dose is Associated with Better Control in Type 1 Diabetes. *J Pediatr*. 2017;182:133-136. doi:10.1016/j.jpeds.2016.11.029

191. Campbell FM, Murphy NP, Stewart C, et al. Outcomes of using flash glucose monitoring technology by children and young people with type 1 diabetes in a single arm study. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(7):1294-1301. doi:10.1111/pedi.12735
192. Messaaoui A, Tenoutasse S, Crenier L. Flash Glucose Monitoring Accepted in Daily Life of Children and Adolescents with Type 1 Diabetes and Reduction of Severe Hypoglycemia in Real-Life Use. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(6):329-335. doi:10.1089/dia.2018.0339
193. Wild D, von Maltzahn R, Brohan E, Christensen T, Clauson P, Gonder-Frederick L. A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: Implications for diabetes management and patient education. *Patient Educ Couns*. 2007;68(1):10-15. doi:10.1016/j.pec.2007.05.003
194. Huerta-Urbe N, Chueca-Guindulain MJ, Berrade-Zubiri S, Burillo-Sánchez E, Izquierdo M, García-Hermoso A. Is fear of hypoglycemia a major barrier to an active lifestyle in children and adolescents with type 1 diabetes? The Diactive-1 Study. *Scand J Med Sci Sports*. 2023;33(8):1431-1438. doi:10.1111/sms.14369
195. Coolen M, Broadley M, Hendrieckx C, et al. The impact of hypoglycemia on quality of life and related outcomes in children and adolescents with type 1 diabetes: A systematic review. *PLoS One*. 2021;16(12):e0260896. doi:10.1371/journal.pone.0260896
196. Wood JR, Miller KM, Maahs DM, et al. Most youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry do not meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes clinical guidelines. *Diabetes Care*. 2013;36(7):2035-2037. doi:10.2337/dc12-1959
197. Sánchez Vázquez M, Roca Pitarch E, Gimeno-Hernández Garza V, et al. Caracterización y control metabólico de los pacientes pediátricos con diabetes mellitus de tipo 1 tratados con múltiples dosis de insulina. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2022;13(2):16-26. doi:10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2022.Sep.698
198. Edge J, Acerini C, Campbell F, et al. An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes. *Arch Dis Child*. 2017;102(6):543-549. doi:10.1136/archdischild-2016-311530
199. Campbell F, Kordonouri O, Murphy N, et al. FreeStyle Libre use for self-management of diabetes in children and adolescents. 110-LB, 77th American Diabetes Association Scientific Sessions, San Diego, California, 2017 (Abstract).

200. Eviz E, Killi NE, Karakus KE, et al. Assessing the feasibility of time in tight range (TITR) targets with advanced hybrid closed loop (AHCL) use in children and adolescents: A single-centre real-world study. *Diabet Med.* 2024;41(8):e15333. doi:10.1111/dme.15333
201. DiMeglio LA, Kanapka LG, DeSalvo DJ, et al. Time spent outside of target glucose range for young children with type 1 diabetes: a continuous glucose monitor study. *Diabet Med.* 2020;37(8):1308-1315. doi:10.1111/dme.14276
202. Gros Herguido N, Amuedo S, Bellido V, et al. Effectiveness and Safety of an Advanced Hybrid Closed-Loop System in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes Previously Treated with Continuous Subcutaneous Insulin Infusion and Flash Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther.* 2023;25(2):151-156. doi:10.1089/dia.2022.0287
203. Bahillo-Curieses P, Fernández Velasco P, Pérez-López P, Vidueira Martínez AM, Nieto de la Marca MO, Díaz-Soto G. Utility of time in tight range (TITR) in evaluating metabolic control in pediatric and adult patients with type 1 diabetes in treatment with advanced hybrid closed-loop systems. *Endocrine.* 2024;86(2):539-545. doi:10.1007/s12020-024-03881-6
204. Schiaffini R, Lumaca A, Martino M, et al. Time In Tight Range in children and adolescents with type 1 diabetes: A cross-sectional observational single centre study evaluating efficacy of new advanced technologies. *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(5):e3826. doi:10.1002/dmrr.3826
205. Piona C, Passanisi S, Bombaci B, et al. Time in tight range in automated insulin delivery system users: Real-world data from children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(10):4767-4771. doi:10.1111/dom.15791
206. Dixon RF, Zisser H, Layne JE, et al. A Virtual Type 2 Diabetes Clinic Using Continuous Glucose Monitoring and Endocrinology Visits. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14(5):908-911. doi:10.1177/1932296819888662
207. Charpentier G, Benhamou PY, Dardari D, et al. The Diabeo software enabling individualized insulin dose adjustments combined with telemedicine support improves HbA1c in poorly controlled type 1 diabetic patients: a 6-month, randomized, open-label, parallel-group, multicenter trial (TeleDiab 1 Study). *Diabetes Care.* 2011;34(3):533-539. doi:10.2337/dc10-1259
208. Carroll AE, DiMeglio LA, Stein S, Marrero DG. Using a cell phone-based glucose monitoring system for adolescent diabetes management. *Diabetes Educ.* 2011;37(1):59-66. doi:10.1177/0145721710387163

209. Berndt RD, Takenga C, Preik P, et al. Impact of information technology on the therapy of type-1 diabetes: A case study of children and adolescents in Germany. *J Pers Med.* 2014;4(2):200–17. doi:10.3390/jpm4020200
210. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S126-S144. doi:10.2337/dc24-S007
211. Díaz-Soto G, Pérez-López P, Fernández-Velasco P, et al. Glycemia Risk Index Assessment in a Pediatric and Adult Patient Cohort With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol.* 2024;18(5):1063-1069. doi:10.1177/19322968231154561
212. Zonneveld N, Vat LE, Vlek H, Minkman MM. The development of integrated diabetes care in the Netherlands: a multiplayer self-assessment analysis. *BMC Health Serv Res.* 2017;17(1):219. Published 2017 Mar 21. doi:10.1186/s12913-017-2167-6

ANEXOS



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga

Dra. Dña. Gloria Luque Fernández, Secretaria del CEI Provincial de Málaga

CERTIFICA:

Que en la sesión de CEI de fecha: 30/07/2020 ha evaluado la propuesta de D/Dña.: Isabel Mª Leiva Gea, referido al Proyecto de Investigación: 'Implantación de un programa de seguimiento telemático para pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 u valoración de su impacto en variables metabólicas, calidad de vida y costes sanitarios'.

Este Comité lo considera ética y metodológicamente correcto.

La composición del CEI en esta sesión es la siguiente:

Dña. Carmen López Gálvez del Postigo (Miembro Lego)
Dr. Victor Navas López (UGC Pediatría)
Dra. Ana Alonso Torres (UGC Neurociencias)
Dra. Encarnación Blanco Reina (Farmacología Clínica)
Dr. Manuel Herrera Gutiérrez (UGC UCI)
Dr. José Leiva Fernández (Médico Familia)
Dr. Rafael Carvia Ponsaille (Anatomía Patológica)
Dra. Gloria Luque Fernández (Investigación)
Dra. Cristobalina Mayorga Mayorga (Laboratorio)
Dra. Elena Sánchez Yáñez
D. Ramón Porras Sánchez (RRHH-Abogado)
Dra. Mª Victoria de la Torre Prados (UGC UMI)
Dra. Mª Carmen Vela Márquez (Farmacéutica Distrito)

Lo que firmo en Málaga, a 4 de agosto de 2020

Fdo.: Dra. Gloria Luque Fernández
Secretaria del CEI

RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIÓN PRESUPUESTARIA

REFERENCIAS

N/Ref: ITF/FSM/gmrp

Solicitante: FUNDACIÓN PUBLICA ANDALUZA PARA LA INVESTIGACIÓN DE MÁLAGA EN BIOMEDICINA Y SALUD (FIMABIS)

NÚMERO DE EXPEDIENTE: PIGE-0533-2019

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Isabel Leiva Gea

TÍTULO DEL PROYECTO: Implantación de un programa de seguimiento telemático para pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 usuarios de monitorización Free Style Libre y valoración de su impacto en variables metabólicas, calidad de vida y costes sanitarios.

CENTRO DE INVESTIGACIÓN: IBIMA. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga

PRESUPUESTO DEL PROYECTO: 59.296,00

COSTE INDIRECTO (15,00%): 8.894,40 €

Visto el escrito número 202299903682945 presentado por la entidad solicitante, interesando autorización en relación con el proyecto que se indica, financiado de acuerdo con la Resolución de 23 de diciembre de 2019, y en base a los siguientes:

ANTECEDENTES DE HECHO

PRIMERO.- En virtud de la Resolución de 23 de diciembre de 2019, de la Dirección General de Investigación y Gestión del Conocimiento, por la que se conceden subvenciones para la financiación de la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud en Andalucía para el año 2019, línea de Proyectos de Investigación, Desarrollo e Innovación Biomédica y en Ciencias de la Salud, se concede subvención para el proyecto arriba referenciado.

SEGUNDO.- Por Resolución de fecha 6 de septiembre de 2021, queda modificada la Resolución anteriormente citada.

TERCERO.- Con fecha 11 de Abril de 2022, la entidad de referencia presenta escrito solicitando la inclusión para el análisis masivo anonimizado de datos de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 con monitorización free styed libre de Andalucía a través de la plataforma de gestión generada por el PIGE0533-2019 amparado por el plan andaluz de diabetes.

FUNDAMENTOS DE DERECHO

PRIMERO.- El artículo 121 del Texto Refundido de la Ley General de la Hacienda Pública de la Junta de Andalucía, aprobado por Decreto Legislativo 1/2010, de 2 de marzo, establece que toda alteración de las condiciones tenidas en cuenta para la concesión de la subvención, podrá dar lugar a la modificación de la resolución de concesión.

SEGUNDO.- De acuerdo con lo previsto en el artículo 32.1 del Decreto 282/2010, de 4 de mayo, por el que se aprueba el Reglamento de los Procedimientos de Concesión de Subvenciones de la Administración de la Junta de Andalucía, el procedimiento para modificar la resolución de concesión se iniciará siempre de oficio por acuerdo del órgano que la otorgó, bien por propia iniciativa, como consecuencia de petición razonada de otros órganos o a instancia de la persona beneficiaria.

Avd^a de la Innovación, s/n. Edificio Arena 1. Apdo. correos 17.111
41080 Sevilla

Teléf. 95 500 63 00. Fax 95 500 63 26

investigacion.csalud@juntadeandalucia.es



Es copia auténtica de documento electrónico

Código Seguro de Verificación: 1W50P5LJC9E8N52F682RCEA9EG53H/. Permite la verificación de la integridad de una copia de este documento electrónico en la dirección: <https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma>

| | | | |
|-------------|--------------------------------|--------|------------|
| FIRMADO POR | ISAAC TUNEZ FIÑANA | FECHA | 06/05/2022 |
| ID. FIRMA | 1W50P5LJC9E8N52F682RCEA9EG53H/ | PÁGINA | 1/2 |





TERCERO.- La Orden de 19 de Mayo de 2016, por la que se establecen las bases reguladoras para la concesión de subvenciones para la financiación de la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud en Andalucía, en relación con lo dispuesto en el artículo 32.2 del Decreto 282/2010, de 4 de mayo, prevé que toda alteración de las condiciones tenidas en cuenta para la concesión de las subvenciones podrá dar lugar a la modificación de la resolución de concesión, debiendo estar la solicitud de modificación suficientemente justificada, presentándose de forma inmediata a la aparición de las circunstancias que la motiven y con antelación a la finalización del plazo de ejecución inicialmente concedido.

CUARTO.- De acuerdo con lo previsto en el artículo 115 del Texto Refundido de la Ley General de la Hacienda Pública de la Junta de Andalucía aprobado por Decreto Legislativo 1/2010, de 2 de marzo, y de conformidad con lo establecido en el artículo 23 de la Orden de 5 de octubre de 2015, por el que se aprueban las bases reguladoras tipo y los formularios tipo de la Administración de la Junta de Andalucía para la concesión de subvenciones en régimen de concurrencia competitiva, en relación con el Decreto 105/2019, de 12 de febrero, por el que se establece la estructura orgánica de la Consejería de Salud y Familias y del Servicio Andaluz de Salud, corresponde a esta Secretaría General la resolución de la modificación.

VISTOS los hechos, los preceptos legales citados y los demás de general y pertinente aplicación, esta Secretaría General.

RESUELVE

AUTORIZAR la inclusión para el análisis masivo anonimizado de datos de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 con monitorización free styed libre de Andalucía a través de la plataforma de gestión generada por el PIGE0533-2019 amparado por el plan andaluz de diabetes, en relación con el expediente y entidad de referencia, sin cambios en las partidas presupuestarias asignadas con anterioridad y sin modificación del presupuesto total ni de las anualidades aprobadas inicialmente.

Contra la presente Resolución, que pone fin a la vía administrativa, cabe interponer potestativamente recurso de reposición, de conformidad con los artículos 123 y 124 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas y el artículo 115.2 de la Ley 9/2007, de 22 de octubre, de la Administración de la Junta de Andalucía, en el plazo de un mes, contando a partir del día siguiente al de su notificación, o, en el caso de no optarse por lo anterior, ser impugnada directamente ante la Sala de lo Contencioso-Administrativo del Tribunal Superior de Justicia de Andalucía en el plazo de dos meses, a partir de dicha notificación, de acuerdo con lo previsto en los artículos 10 y 46 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin que se puedan simultanear ambos recursos.

EL SECRETARIO GENERAL
DE INVESTIGACIÓN, DESARROLLO E INNOVACIÓN EN SALUD

Es copia auténtica de documento electrónico

| | | | |
|---|--------------------------------|--------|------------|
| Codigo Seguro de Verificación: \H5DP5LJC9E8N92P682RCEA9EG53H/. Permite la verificación de la integridad de una copia de este documento electrónico en la dirección: https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma | | | |
| FIRMADO POR | ISAAC TUNEZ FIÑANA | FECHA | 06/05/2022 |
| ID. FIRMA | \H5DP5LJC9E8N92P682RCEA9EG53H/ | PÁGINA | 2/2 |
| | | | |

