

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Relevancia del monitoreo continuo de glucosa en la práctica clínica: revisión de la evidencia

Ana María Gómez^{1,2A}, Diana Cristina Henao Carrillo^{1,2A}, Lucía Taboada^{1,2A},
Martín Rebolledo Del Toro¹

¹ Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Medicina, Bogotá, Colombia.

² Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

^A Unidad de Endocrinología

Autor de Contacto

Ana María Gómez, MD
amgomez5@gmail.com

Fecha de recepción: 27/04/2018

Fecha de aceptación: 29/05/2018

Resumen

El monitoreo continuo de glucosa (MCG) es una herramienta que permite evaluar el control glucémico, la variabilidad glucémica y la detección de episodios de hipoglucemia asintomática y nocturna. Actualmente disponemos de dispositivos de última generación que son más precisos y sensibles para la detección de hipoglucemia, lo cual ha permitido el desarrollo de algoritmos predictores con el fin de prevenir dichos eventos, ya sea utilizando alarmas para que el paciente intervenga o suspendiendo la infusión de insulina. Esta tecnología se encuentra disponible en Colombia y ha demostrado ser una alternativa segura y efectiva en el tratamiento de pacientes diabéticos con alto riesgo de hipoglucemia severa y otras poblaciones especiales como niños y mujeres embarazadas. El objetivo de esta revisión es resumir la evidencia clínica relevante, ventajas y desventajas de esta terapia, así como el impacto clínico del uso del MCG en tiempo real (MCG-TR) en pacientes en tratamiento con múltiples dosis o sistemas de infusión subcutánea de insulina.

Summary

Continuous glucose monitoring (CGM) is a tool that allows the evaluation of glycemic control, glycemic variability and detection of episodes of asymptomatic and nocturnal hypoglycemia. Currently we have state-of-the-art devices that are more precise and sensitive for the detection of hypoglycemia, which has allowed the development of predictive algorithms in order to prevent such events either by using alarms for the patient to intervene or by stopping the infusion of insulin. This

technology is available in Colombia and has proven to be a safe and effective alternative in the treatment of diabetic patients with a high risk of severe hypoglycemia and other special populations such as children and pregnant women. The objective of this review is to summarize the relevant clinical evidence, advantages and disadvantages of this therapy as well as the clinical impact of the use of the MCG in real time (MCG-TR) in patients in treatment with multiple doses of insulin or insulin infusion systems.

Introducción

La vigilancia del control glucémico es primordial en el manejo del paciente con diabetes. Cohortes de seguimiento a largo plazo describieron la asociación entre niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y la incidencia de complicaciones microvasculares^(1,2). Aunque la HbA1c persiste como marcador de referencia para evaluar el control glucémico y es un indicador validado como factor de riesgo para complicaciones, tiene varias limitaciones, entre ellas: 1) provee únicamente el promedio de glucosa durante los últimos 2 a 3 meses; 2) no detecta hipo o hiperglucemia en el día a día; 3) no es confiable en pacientes con anemia o hemoglobinopatías⁽³⁾.

El automonitoreo de glucosa capilar (*Self-monitoring of the blood glucose*, SMBG) se considera como el método de oro para la evaluación del control glucémico en el día a día del paciente diabético; sin embargo, la información brindada por una glucometría capilar está limitada a la medición de glucosa preprandial, las mediciones adicionales son definidas por el paciente, lo que dificulta la detección de hipoglucemias asintomáticas y nocturnas⁽⁴⁾ y su impacto en el control metabólico depende del número de mediciones⁽⁵⁻⁷⁾.

El monitoreo continuo de glucosa (MCG) es una herramienta valiosa disponible en el mundo desde 1999, se clasifica en profesional o retrospectivo y en tiempo real (MCG-RT) el cual, utiliza algoritmos capaces de anticipar episodios de hipo e hiperglucemia basados en la tendencia de la glucosa intersticial e informan al paciente de los valores y las tendencias, permitiéndole tomar acción para evitar hiper e hipoglucemia⁽⁸⁾. Existe una gran variedad de dispositivos que utilizan un sensor transcutáneo que registra los niveles de glucosa intersti-

cial 24 horas al día, generando información adicional como la tasa de cambio de niveles de glucosa en relación al tiempo⁽⁹⁾, tiempo en rangos y detección y duración de los episodios de hipo e hiperglucemia⁽³⁾.

Exactitud clínica y numérica de los dispositivos de MCG

Dado que estos dispositivos miden los niveles de glucosa intersticial, es importante saber qué tan precisos son los datos obtenidos por sistemas de MCG, comparados con las lecturas de automonitoreo capilar. Las mediciones en este compartimento difieren en tiempo y magnitud de los valores de glucemia correspondientes y las variaciones son mayores cuando hay cambios rápidos en la concentración de glucosa plasmática^(7,10). Debido al retraso fisiológico e instrumental, esta diferencia es de 13,5 minutos, aproximadamente^(11,12).

Hay diferentes formas de evaluar la precisión de los datos obtenidos⁽¹³⁻¹⁵⁾. El valor de la diferencia absoluta relativa (*mean absolute relative difference* [MARD%]) entre glucosa capilar y la glucosa intersticial (método de referencia vs. intersticial dividido por el valor de referencia) expresado como un porcentaje o una media de la diferencia absoluta, el cual corresponde a la precisión numérica⁽¹⁵⁾. El MARD% de los dispositivos disponibles en nuestro país para valores en el rango son de $13,2\% \pm 10,9\%$ (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA, USA) y $21,4\% \pm 17,6\%$ (Medtronic, Northridge, CA, USA) en condiciones de la vida real⁽¹⁶⁾ cumpliendo la norma ISO (Organización Internacional de Estandarización) 15197:2013, la cual establece que el MARD% debe ser menor del 15%^(12,13). Los sensores de nueva generación con el objetivo de mejorar la exactitud de las mediciones, especialmente en hipoglucemia, tienen mayor precisión (MARD% <10%)⁽⁹⁾, lo cual reduce la diferencia entre las mediciones de glucosa intersticial y capilar, y aumenta la sensibilidad para la detección de hipoglucemia^(7,17).

Otra forma de evaluar la precisión es a través de métodos de análisis por tendencias clínicas como el *Consensus Error Grid* (CEG)^(14,15), cuya fortaleza yace en que mide la seguridad y eficacia de la información para tomar decisiones clínicas e identificar la frecuencia de errores y el desempeño del dispositivo de acuerdo con zonas A, B, C, D y E; porcentajes mayores en zona A o A + B, indican mejor desempeño^(13,15).

La precisión de los dispositivos también depende del uso de un método de calibración reproducible y fiable. Existen dos tipos de calibración: el de fábrica y el que realiza el paciente⁽¹⁸⁾. En la primera, el sensor es calibrado en la fábrica y por lo tanto no requiere de glucometrías capilares por parte del usuario⁽¹⁸⁾. En el segundo tipo, los dispositivos requieren calibración con glucosa capilar, la cual debe realizarse una vez implantado el sensor y su frecuencia varía entre 2 y 3 glucometrías diarias⁽¹⁹⁾.

Características de los dispositivos para MCG disponibles en Colombia

La **tabla 1** resume los diferentes dispositivos disponibles en Colombia. El *FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System*[®] utiliza un sensor calibrado en fábrica, que permite mediciones de glucosa intersticial con una frecuencia determinada por el número de veces que el paciente realice el “escaneo” con el lector; sin embargo, no emite alarmas que indiquen al paciente realizar acciones específicas⁽²⁰⁾.

El iPRO2 permite realizar MCG retrospectivo. La precisión del sistema iPro2 se evaluó *in vitro* calibrando los sensores en soluciones con concentraciones de glucosa conocidas (medidas utilizando un analizador de glucosa de *Yellow Springs Instrument*, YSI), repitiendo la medición (al menos 10 veces) en soluciones con concentraciones dentro del rango de funcionamiento. Este estudio está incluido en el aplicativo MIPRES y provee información más completa para la toma de decisiones, permitiendo la detección de excursiones glucémicas, evaluación de variabilidad glucémica y ajustes de la terapia hipoglucemiante de acuerdo con patrones de glucosa. En estudios en mujeres embarazadas con diagnóstico de diabetes han demostrado mejoría del control metabólico.

En Colombia disponemos de dispositivos que utilizan CMG-TR integrados a sistemas de infusión subcutánea o *Sensor Augmented Insulin Pump Therapy* (SAPT), como Paradigm[®] Veo™ y MiniMed[®] 640G with SmartGuard[®] (Medtronic, Northridge, CA, USA)^(9,12). El primer dispositivo cuenta con la función de suspensión en hipoglucemia o *Low Glucose Suspend* (LGS), y el segundo utiliza un algoritmo que suspende la infusión de insulina incluso antes de la hipoglucemia⁽¹²⁾. Este tipo de terapia se encuentra cubierta por el Plan de Beneficios en Salud (PBS) con diferentes centros especializados para el tratamiento de los usuarios de estos dispositivos.

Utilidad del MCG en la práctica clínica

Eficacia: disminución de HbA1c

La **tabla 2** resume los estudios de MCG -TR con reducción de la HbA1c como objetivo primario comparado con SMBG (≥ 4 mediciones de glucosa capilar en el día)^(6,7).

Estudios como el JDRF (*Juvenile Diabetes Research Foundation*), que utilizó diferentes dispositivos y el STAR 3 compararon el uso de MCG-TR e infusión continua de insulina subcutánea vs. SMBG y múltiples dosis de insulina (MDI) en pacientes con DM1, reportando una reducción significativa de la HbA1c en los usuarios de MCG-TR^(5,21). Estudios similares han demostrado que la adición del MCG-TR a MDI comparado con SMBG lleva a un mejor control glucémico^(22,23).

El estudio RealTrend fue un ensayo clínico controlado que comparó la eficacia de la terapia con infusión continua de insulina subcutánea MCG vs. SMBG, demostrando que el uso del sensor por más del 70% del tiempo, redujo la HbA1c en

Tabla 1. Dispositivos disponibles en el mercado

	Dispositivo	Transmisor	Sensor	Tiempo real	SAPT	Precisión (MARD, %)	Calibración (n/días)	Vida útil del sensor	Disponible en Colombia	Observaciones
Medtronic (Northridge, CA)	Paradigm® Veo™*	Minilink	Enlite	Sí	Sí	13,6	3	6	Sí	Se suspende en hipoglucemia.
	MiniMed® 640G SmartGuard®*	Guardian 2 link	Enlite	Sí	Sí	14,2	3	6	Sí	Se suspende previo a hipoglucemia.
	MiniMed® 670G SmartGuard®* HCL	Guardian 3 link	Enlite	Sí	Sí	9,64	3	7	No	Aprobado por FDA en > 14 años. Se suspende previo a hipoglucemia. En modo automático ajusta dosis de insulina para evitar hiperglucemias.
	iPro® Professional CGM system*	Minilink	Enlite and Soft-sensor	No	No	11	3	6	Sí	
Roche (San Diego, CA)	Dexcom® G4 PLATINUM CGM*	Dexcom G4	Dexcom G4	Sí	No	A: 13 N:15	2	7	No	Aprobado en niños mayores de 2 años.
	Dexcom G5™ Movic CGM*	Dexcom G5	Dexcom G5	Sí	No	A: 9 N:10	2	7	No	Aprobado por FDA, en personas mayores de 16 años.
Abbott Diabetes Care (Alameda, CA)	FreeStyle Libre Flash glucose monitoring system**	-	FreeStyle Libre sensor	No	No	10	No	14	Sí	Permite medir la glucosa intersticial, el número de veces que el paciente use el lector. Sin alarmas.
	FreeStyle Navigator II CGM system**	Transmisor	System kit (receptor, transmisor y cargador)	Sí	No	12,3	5**	5	No	
	FreeStyle Libre Pro	-	FreeStyle Libre sensor	No	No	11,1	No	14	No	

MARD% (diferencia absoluta media relativa), A: adultos, N: niños, SAPT: terapia integrada a sistema de monitoreo continuo en tiempo real. Adaptado de Gómez AM, Carrillo DCH, Velandia OMM. Devices for continuous monitoring of glucose: Update in technology. Med Devices Evid Res. 2017;10:215-24.

*Los dispositivos de Medtronic y Dexcom la tendencia de la glucosa intersticial es medida cada 5 minutos. (6)

**FreeStyle Navigator II CGM system require 4 calibraciones el primer día, 1 calibración al tercer día. En los dispositivos de Abbott, las lecturas de la glucosa intersticial son generadas cada minuto.(8) Datos tomados del manual de usuario de Abbott FreeStyle Navigator II.

-0,41% (p<0,004)^(5,12,21); hallazgos similares se han descrito en otros estudios, donde el uso del sensor al menos seis días por semana, independientemente del grupo de edad, se asoció con una reducción promedio de HbA1c de -0,5%⁽²¹⁾, estableciendo

una relación directamente proporcional entre el tiempo de uso del sensor y la reducción de la HbA1c, la cual es significativa con el uso del sensor por un tiempo mayor al 40% y se duplica en los sujetos que lo utilizaban más del 80% del tiempo⁽⁵⁾.

Tabla 2. Resumen de estudios clínicos con reducción de HbA1c utilizando MCG-TR como resultado primario

Referencia	Población	Seguimiento (meses)	Intervención	Dispositivo	No. de pacientes		A1c basal	A1c al final del seguimiento	p	Observaciones							
					Total	MCG											
Deiss et al. ⁽⁵⁶⁾	DM1, >14 años	3	CSII o MDI + RT-CGM	Guardian RT	156	52	9,5 ± 1,1	8,5 ± 1,7	0,003	Promedio diario de glucometrías fue 4,6 ± 1,4, 5,0 ± 1,5, y 5,1 ± 1,8, respectivamente.							
			CSII o MDI + RT-CGM biweekly			52		9,6 ± 1,2	8,9 ± 1,3		NS						
			CSII o MDI + SBMG					9,7 ± 1,3	9,3 ± 1,0								
JDRT ⁽²⁾	DM1, > 25 años	6	CSII o MDI + RT-CGM	DexCom Seven, MiniMed Paradigm Real-Time, FreeStyle Navigator.	98	52	7,6 ± 0,5	7,1 ± 0,56	<0,001	El uso del sensor fue 6 días/semana, 83% en sujetos > 25 años.							
			CSII o MDI + SBMG												7,6 ± 0,5	7,58 ± 0,45	
Hirsch et al. ⁽⁵⁷⁾	DM1, 12-72 años	6	CSII + RT - CGM	Paradigm 722 (Medtronic)	146	66	8,49 ± 0,76	7,7 ± 0,92	<0,001	Sujetos sin RT-CGM mostraron incremento en hipoglucemia (P < 0,001). Los sujetos se clasificaron el uso del sensor y en comparación con los sujetos que los utilizaron < 60% se redujo de forma estadística A1c.							
			CSII + SBMG	Paradigm 715 (Medtronic)										8,39 ± 0,64	7,84 ± 0,81	<0,001	
			CSII + RT-CGM	3							62	26	7,3 ± 0,6	7,1 ± 0,8	<0,009		
O'Connell et al. ⁽⁵⁸⁾	DM1, 13-40 años, bien controlados	3	CSII solo				7,5 ± 0,7	7,8 ± 0,9		El uso del sensor fue mayor al 70%.							
Real Trend ⁽⁵⁹⁾	DM1	6	CSII + RT-CMG	MiniMed Paradigm REAL-Time	115	55	9,28 ± 1,19	8,32 ± 0,93	0,087	Uso del sensor al menos 70% del tiempo vs. CSII convencional.							
			Terapia convencional de CSII											9,11 ± 1,28	8,56 ± 0,93		
STAR 3 ⁽⁵⁾	DM1	12	CSII + CMG	MiniMed Paradigm REAL-Time	485	244	8,3 ± 0,5	7,5 ± 0,8	<0,001	37% de los pacientes lograron desenlace combinado.							
			MDI + SBMG											8,3 ± 0,5	8,1 ± 0,9		
Haak, T. ⁽²⁰⁾	DM2	6	CSII o MDI + RT-CMG	MiniMed Paradigm REAL-Time	224	149	8,74 ± 0,97	8,21 ± 0,09	0,0301	Pacientes <65 años, la disminución de A1c fue mayor. Reducción en 53% del tiempo en hipoglucemia.							
			CSII o MDI + SBMG											8,88 ± 1,04	8,68 ± 0,12		

Gómez AM. ⁽³³⁾	DM1	47	SAPT	Paradigma VEO	111	111	8,81 ± 1,04	7,1 ± 0,8	<0,001	Datos de vida real. 43,3% de los pacientes lograron el desenlace combinado al final del seguimiento.
COMISAIR Study ⁽⁶⁰⁾	DM1 (> 18 años)	12	Group 1: SAPT	Paradigma VEO	65	15	8,2 ± 0,9	7,1 ± 0,9	<0,0025	Uso del sensor: 6 días/semana vs 4 glucometrías/día.
			Group 2: MDI + RT-CGM	Dexcom G4 Platinum CGM	12		8,5 ± 1,1	7,2 ± 0,8	0,0034	
			Group 3 (control): CSII + SBMG or MDI + SBMG		20		8,4 ± 0,9	7,9 ± 0,7	0,04	
DIAMOND Trial ⁽²³⁾	DM1 y DM2, > 60 años	6	MDI + RT - CGM vs. MDI + SBMG	Dexcom G4 Platinum CGM	116	63	8,4 ± 0,6	7,5 ± 0,7	<0,001	Incluyó pacientes con antecedente de Hipoglucemia severa e inadvertida. Uso del sensor fue 6 días/semana en el 97% de los sujetos.
							8,6 ± 0,7	8,0 ± 0,7		
DIAMOND Trial ⁽²²⁾	DM1, >25 años	6	MDI + RT - CGM vs. MDI + SBMG	Dexcom G4 Platinum CGM	158	105	8,6 ± 0,7	7,7 ± 0,8	<0,001	El uso del sensor fue 7 días/semana en el 93% de los sujetos.
							8,6 ± 0,6	8,2 ± 0,8		
SWICHT study ⁽⁶¹⁾	DM1, 6 - 70 años con control metabólico subóptimo	6	CSII + RT - CGM on	Guardian REAL-Time	153	77	8,3 ± 0,7	8,4	<0,001	Estudio cruzado. Antecedente de hipoglucemia severa e inadvertida fue excluida.
			CSII + RT - CGM off		76		8,5 ± 0,6	8,47		Promedio de uso del sensor 80%
GOLD study ⁽⁶²⁾	DM1, > 18 años con control metabólico subóptimo	6	MDI + RT - CGM	Dexcom G4 Platinum CGM	161	69	8,49 ± 0,9	7,92	<0,001	Cruzado
			MDI + SBMG				8,45 ± 0,9	8,35		

DM1: diabetes mellitus tipo 1, DM2: diabetes mellitus tipo 2, SAPT: terapia integrada a MCG-TR, MCG - TR: monitoreo continuo en tiempo real, CSII: infusión subcutánea de insulina continua MDI: múltiples dosis de insulina. Adaptado de Gómez AM, Carrillo DCH, Velandia OMM. Devices for continuous monitoring of glucose: Update in technology. Med Devices Evid Res. 2017;10:215-24.

El Sistema Híbrido de Circuito Cerrado MiniMed 670G (Medtronic, Northridge, CA, USA) utiliza un algoritmo de circuito cerrado y sensor de cuarta generación. El uso de este dispositivo mostró disminución significativa de la HbA1c de $7,4 \pm 0,9\%$ a $6,9 \pm 0,6\%$ ($p < 0,001$) y de la variabilidad glucémica medida por el coeficiente de variación de 0,38 a 0,35 ($p < 0,001$) comparado con los valores basales, sin casos de cetoacidosis diabética ni hipoglucemia severa⁽¹²⁾. Este dispositivo fue aprobado por la FDA en octubre de 2016⁽¹²⁾, actualmente no está disponible en Colombia.

En conclusión, la implementación del MCG-TR en la práctica clínica y el desarrollo de dispositivos integrados han dado paso al diseño de diferentes algoritmos que involucran el uso de alarmas y funciones de suspensión automática de infusión de insulina, permitiendo alcanzar las metas de HbA1c de forma segura.

Seguridad: reducción de hipoglucemia

En el consenso de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la hipoglucemia se define como un episodio de baja concentración de glucosa que expone al individuo a un daño potencial, y se clasifica en alerta de hipoglucemia (<70 mg/dL), hipoglucemia clínicamente significativa (<54 mg/dL) e hipoglucemia severa⁽²⁴⁾.

La hipoglucemia severa y clínicamente significativa es una complicación común y una de las principales barreras para lograr un control glucémico óptimo; por otro lado, se ha descrito su relación con fracturas, accidentes automovilísticos, deterioro cognitivo, incrementos en los costos del sistema de salud y el aumento de riesgo de muerte por causas cardiovasculares⁽²⁵⁻²⁹⁾. Se han descrito varios factores relacionados con hipoglucemia, incluyendo la terapia intensiva con insulina, la cual triplica los episodios de hipoglucemia y aumenta los episodios de hipoglucemia severa (62 vs. 19 episodios/100 pacientes-año) comparada con la terapia convencional^(2,12).

Existen diferentes estrategias para evitar la hipoglucemia, entre las cuales se encuentran la educación estructurada del paciente, metas individualizadas para pacientes de alto riesgo, y el SMBG⁽³⁰⁾. Estudios con MCG han demostrado reducción en la frecuencia y la duración de hipoglucemia clínicamente significativa⁽³⁰⁾.

En un estudio clínico multicéntrico, controlado en pacientes con DM1 con adecuado control metabólico, se demostró una reducción del 50% del tiempo en rango de hipoglucemia clínicamente significativa (<55 mg/dL), con una reducción en el número de mediciones de glucosa capilar de $5,5 \pm 2,0$ a $0,5 \pm 0,7$ glucometrías/día, aunque no se reportaron cambios significativos en HbA1c en pacientes usuarios de MCG-TR⁽³¹⁾. Un estudio similar realizado recientemente mostró una reducción significativa del tiempo en hipoglucemia y del número de episodios en el grupo de intervención comparado con SMBG a los seis meses de seguimiento⁽³⁰⁾. Pacientes con DM2 con MDI o

infusión de insulina tuvieron una reducción del 53% de tiempo en hipoglucemia, disminución en el número de mediciones de glucometría capilar de $3,8 \pm 1,4$ a $0,3 \pm 0,7$ glucometrías al día⁽²⁰⁾. Esa reducción clínicamente relevante de hipoglucemia sin depender de una función de alarma se relacionó con la adherencia al uso del sensor ($>90\%$ del tiempo) y la frecuencia de escaneo⁽³⁰⁾.

El estudio ASPIRE demostró una reducción de área bajo la curva de 37,5% para hipoglucemia nocturna, de los episodios de hipoglucemia nocturna, sin aumento en los niveles de HbA1c en comparación al grupo control en pacientes con DM1 usuarios de SAPT con la función LGS encendida⁽³²⁾. Estudios a largo plazo en población real con alto riesgo de hipoglucemia documentaron una reducción significativa en la incidencia de hipoglucemia sintomática e inadvertida presentada en forma temprana de 80,1% a 10,8% y de 66,6% a 2,7%, respectivamente ($p < 0,001$)⁽³³⁾. Un estudio descriptivo que utilizó SAPT con función PLGM (*predictive low glucose management*) describió reducción del 80% de los eventos de hipoglucemia⁽³⁴⁾.

Dos estudios clínicos aleatorizados recientes evaluaron el beneficio del MCG-TR comparado con SMBG en términos de reducción de hipoglucemia en pacientes con DM1 considerados en alto riesgo de hipoglucemia ya fuese por presentar hipoglucemias inadvertidas o hipoglucemias severas. El primero de ellos utilizó un diseño cruzado e incluyó pacientes tanto con MDI como con infusión continua de insulina (no integrada a MCG) y reportó una diferencia significativa en el número de eventos totales de hipoglucemia severa en la fase de SMBG versus MCG (34 versus 14 eventos, $p=0,033$), así como una diferencia significativa en el tiempo en rango menor o igual a 70 mg/dL en las 24 horas y en el segmento nocturno de -4,7% (95% IC: -5,9, -3,4, $p < 0,001$) y -5,7% (95% IC -8,2, -3,2, $p < 0,0001$) respectivamente, sin deterioro de la HbA1c⁽³⁵⁾. El segundo estudio evaluó el impacto del MCG en pacientes con historia de hipoglucemias severas o no percibidas e incluyó únicamente pacientes con MDI, este demostró una disminución en el riesgo de hipoglucemia severa con el uso del MCG - TR y una disminución en el porcentaje de tiempo menor o igual de 70 y de 54 mg/dL por MCG, nuevamente sin un deterioro asociado en los valores de HbA1c⁽³⁶⁾. Esta evidencia sugiere que en pacientes con DM1, en alto riesgo de hipoglucemia, el uso del MCG-TR, disminuye las métricas de hipoglucemia y los eventos de hipoglucemia severa, sin deteriorar el control metabólico.

Reducción de variabilidad glucémica

La variabilidad glicémica se define como las fluctuaciones en los niveles de glucosa en un periodo de tiempo establecido⁽³⁷⁾, es un predictor de hipoglucemia independiente de la HbA1c y recientemente se describió su relación con mortalidad por cualquier causa^(29,38-41). En el 2016 un estudio concluyó que la variabilidad glucémica, medida por el porcentaje de coeficiente de variación (%CV) con un punto de corte de 36%, se asocia

con mayor frecuencia de hipoglucemia⁽⁴¹⁾. Dada la importancia en establecer la mejor métrica para evaluar la variabilidad glucémica en Colombia se realizó un estudio de cohorte con 140 pacientes con diabetes tipo 2 y antecedente de hipoglucemia. Se encontró una fuerte asociación entre %CV y otras medidas como DE ($r = 0,84$), CONGA ($r = 0,84$), IQR ($r = 0,96$) y MAGE ($r = 0,96$), adicionalmente, se estableció como punto de corte de %CV 34% como predictor de hipoglucemia⁽⁴²⁾.

Aunque se pueden evaluar las fluctuaciones diarias de los niveles de glucosa con SMBG, la correlación con hipoglucemia es baja⁽⁴³⁾. Con el desarrollo del MCG, estas fluctuaciones pueden ser evaluadas en escala de minutos con adecuada correlación con el riesgo de hipoglucemia⁽⁴³⁾. Es importante utilizar el MCG en la práctica clínica diaria para detectar aquellos pacientes con variabilidad glucémica elevada, dada su asociación con hipoglucemia y teniendo en cuenta que actualmente disponemos de intervenciones que permiten reducir la variabilidad glucémica, entre ellos insulinas de acción ultra larga⁽⁴⁴⁾, inhibidores de DPP4⁽⁴⁵⁾, análogos de GLP1⁽⁴⁶⁾, permitiendo ofrecer alternativas de tratamiento más seguras.

Dado que el MCG-TR permite la detección de la tendencia de los niveles de glucosa, alertando al paciente con alarmas para que tome las medidas necesarias para evitar tanto la hiper como la hipoglucemia, favorece la reducción de la variabilidad glucémica⁽¹²⁾. Estudios han descrito que el uso de MCG-TR en MDI y en usuarios de sistemas de infusión continua de insulina reduce la variabilidad glucémica y reduce el tiempo de exposición a hipoglucemia^(47,48), sin embargo, se requieren estudios adicionales para confirmar esta hipótesis.

Utilidad del MCG-TR en mujeres con diagnóstico de diabetes en embarazo

Se encontraron dos estudios que han reportado desenlaces de control glucémico y materno-fetales asociados al uso del MCG-TR en mujeres embarazadas. Uno de ellos incluyó mujeres con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, y tenía como objetivo comparar el uso del MCG-TR versus SMBG (siete veces al día), con la anotación de que el MCG-TR se utilizó de manera intermitente por seis días en diferentes semanas del embarazo y era evaluado por el médico para la realización de ajustes en la terapia con insulina. En este estudio no se documentaron diferencias en el control glucémico ni en desenlaces fetales⁽⁴⁹⁾. Sin embargo, un estudio multicéntrico aleatorizado que incluyó más de 300 mujeres con DM1, reclutadas en el primer trimestre del embarazo o durante la etapa prenatal y que fueron aleatorizadas a uso de MCG-TR de manera permanente o a SMBG (siete veces al día), demostró una mayor disminución, pequeña pero significativa, en los valores de HbA1c en la semana 24 y 34 con respecto a la línea de base a favor del grupo de MCG-TR (-0,67% vs. -0,52%, $p=0,374$ y -0,54% vs. -0,35% $p=0,372$, respectivamente), con un mayor

tiempo en rango en la semana 34 en el grupo de MCG (68% vs. 61% $p=0,0034$) y menor tiempo en hiperglucemia > 140 mg/dL (27% vs. 32%, $p=0,0279$) en el grupo de MCG-TR, así como mejoría en algunos desenlaces fetales como macrosomía (53% vs. 69% $p=0,021$), hipoglucemia neonatal (15% vs. 28% $p=0,025$) y necesidad de cuidado intensivo neonatal durante más de 24 horas (27% vs. 43%, $p=0,0157$), posiblemente atribuidos a menor tiempo de exposición en hiperglucemia en el grupo de MCG-TR⁽⁵⁰⁾.

Evidencia clínica y experiencia del uso de MCG-TR en Colombia

Colombia es un país pionero en el uso de MCG en América Latina y actualmente dispone de varios centros especializados en el manejo de pacientes usuarios de esta tecnología. Un estudio realizado en Medellín describió una cohorte de 183 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2 con disminución significativa de niveles de HbA1C de $8,7\% \pm 1,7\%$ y $7,4\% \pm 0,8\%$ ($P < 0,05$), disminución en ingresos a hospitalización de 16,5% a 6,0% ($p < 0,05$) y disminución de la incidencia de hipoglucemia severa 32% a 7,1% durante un año de seguimiento⁽⁵¹⁾. Datos a largo plazo muestran que el uso de la terapia SAP con la función LGS activada reduce los niveles de HbA1c de forma temprana, entre 3 y 5 meses posterior al inicio de la terapia y se mantiene por $47 \pm 22,7$ meses con disminución en los eventos de hipoglucemia y un aumento significativo en el porcentaje de la población que cumplía los criterios de desenlace compuesto, es decir, HbA1c menor o igual a 7% en ausencia de hipoglucemia 2,7% a 42,3% ($p < 0,001$)⁽³³⁾. Hallazgos similares han sido descritos en otras series, sugiriendo que el MCG-TR es una herramienta útil que permite alcanzar metas estrictas de control metabólico, con una reducción en los episodios de hipoglucemia severa^(4,5,7,21).

En 2017 se publicaron datos acerca de la experiencia con SAPT con función LGS activada en pacientes embarazadas con diabetes tipo 1, describiendo disminución significativa de HbA1c desde el primer trimestre de $8,19\% \pm 0,83\%$ a $7,16\% \pm 0,92\%$ ($p=0,043$), en el tercer trimestre del embarazo, el 66,6% de las pacientes lograron HbA1c menor que 6,5% con un significado clínico y estadísticamente significativo ($p < 0,001$)⁽⁵²⁾, hallazgos similares se describieron en la cohorte de Medellín⁽⁵³⁾.

Datos preliminares de 54 pacientes con DM1 con una HbA1c base de $8,0 \pm 1,3\%$ a quienes se les inició SAPT con la función PLGM activada, a los tres meses de seguimiento muestran una disminución de la HbA1c a $7,34 \pm 0,94$ ($p=0,0001$), un descenso significativo de la incidencia de hipoglucemia severa de $1,11 \pm 2,05$ a $0,037 \pm 0,27$ episodios por paciente durante tres meses ($p < 0,0001$), con una reducción significativa del área bajo la curva <70 mg/dL de $1,39 \pm 3,14$ a $0,48 \pm 0,63$ ($p=0,048$)⁽¹²⁾.

A pesar de la evidencia que respalda el uso de SAPT a ni-

vel mundial y local, su costo ha dificultado la implementación en los diferentes sistemas de salud. En un estudio realizado en Colombia usando el CORE Diabetes Model, se documentó incremento en el promedio de expectativa de vida calculado en 3,51 años (IC 95%: 3,47-3,55) y 3,81 años ajustados por calidad adicional, en pacientes con alto riesgo de hipoglucemia usuarios de SAPT comparado con MDI. Adicionalmente se retrasó entre 1,15 y 1,74 años la aparición de complicaciones relacionadas con pobre control metabólico, con un promedio de tiempo libre de complicaciones de 4,05 años. El tiempo promedio libre de neuropatía, proteinuria y retinopatía proliferativa fue de 4,5, 4,79 y 4,91 años, respectivamente; adicionalmente, la incidencia acumulada de enfermedad renal terminal fue de 10,1% vs. 18,5% comparada con MDI. Cuando se llevó a cabo el análisis de costo-efectividad, los costos derivados del uso de esta tecnología fueron parcialmente compensados a los ahorros atribuidos a la reducción de complicaciones microvasculares⁽⁵⁴⁾, otros estudios han portado conclusiones similares⁽⁵⁵⁾. Las publicaciones de estos trabajos permitieron la inclusión de esta tecnología en sistemas de salud de países como Colombia, donde el costo de la terapia se encuentra totalmente cubierto.

Limitaciones

El MCG es una herramienta disponible en diversos países; sin embargo, existen ciertas limitaciones, entre ellas, la vida media relativamente corta del sensor y el requerimiento de glucometrías para calibración requerido por algunos dispositivos para asegurar la precisión del sensor. Adicionalmente, requiere personal capacitado en la interpretación y uso de los diferentes dispositivos disponibles, que en conjunto con el alto costo de esta tecnología han restringido su uso^(9,12,30).

Conclusión

Los dispositivos de MCG permiten a los clínicos evaluar el control glucémico, detectar hipoglucemias, especialmente nocturnas, y proveen información adicional, incluyendo la variabilidad glucémica. El desarrollo de terapias integradas posibilita el cumplimiento de metas de control glucémico estrictas con una disminución en los episodios de hipoglucemia severa en una población de alto riesgo. Aunque el costo de la terapia es una de las principales limitaciones para su uso, la SAPT ha demostrado ser costo-efectiva en diversos países incluyendo a Colombia, en términos de incremento de expectativa de vida, retraso de aparición y progresión de complicaciones microvasculares, con una reducción de costos en términos de episodios de hipoglucemia severa, ofreciendo así una alternativa segura en el tratamiento de pacientes diabéticos. No obstante, se necesita impulsar la disseminación de implementación de esta tecnología, el desarrollo de sensores más baratos y precisos, y la familiarización de los médicos con las ventajas del uso de esta tecnología.

Declaración de conflictos

Los autores declaran los siguientes potenciales conflictos de interés con respecto a la investigación, autoría y/o publicación del presente artículo: AMG reporta honorarios de orador de Novo Nordisk, Elli Lilly, MSD, Novartis y Medtronic; financiación para investigación de Medtronic, Novartis, Novo Nordisk y Abbott. DCH reporta honorarios de orador y financiación de investigación de Novo Nordisk y Medtronic. No se reportan otros posibles conflictos.

Agradecimientos

Estamos agradecidos con nuestro equipo de trabajo del Centro de Diabetes en el Hospital Universitario San Ignacio y el apoyo de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo.

Referencias

- Group UPDS (UKPDS). blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* [Internet]. 1998;352(9131):837-53. Available from: <http://discovery.ucl.ac.uk/1310755/>
- Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, 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 Sep;329(14):977-86.
- Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631-40.
- Hoeks LBEA, Greven WL, de Valk HW. Real-time continuous glucose monitoring system for treatment of diabetes: A systematic review. *Diabet Med*. 2011;28(4):386-94.
- Claus Vogelmeier, M.D., Bettina Hederer, M.D., Thomas Glaab, M.D., Hendrik Schmidt PD, Maureen P.M.H. Rutten-van Mölken, Ph.D., Kai M. Beeh, M.D., Klaus F. Rabe, M.D., and Leonardo M. Fabbri MD, Investigators for the P-C. *New England Journal. Clin Trials*. 2010;363:411-22.
- 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(7815).
- Gómez Medina AM, Marín Sánchez A. Monitorización continua de glucosa en tiempo real: Imprescindible su uso combinado con infusión continua de insulina. *Av en Diabetol*. 2011;27(4):143-50.
- Bruttomesso D. Technological Advances in the Treatment of Type 1 Diabetes. 2014. 81-98 p.
- Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2016;18(S2):S2-3-S2-13. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2015.0417>
- Keenan DB, Mastroirotaro JJ, Voskanyan G, Steil GM. Delays in minimally invasive continuous glucose monitoring devices: A review of current technology. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(5):1207-14.
- Kubiak T, Hermanns N, Schreckling HJ, Kulzer B, Haak T. Assessment of hypoglycaemia awareness using continuous glucose monitoring. *Diabet Med*. 2004;21(5):487-90.
- Gómez AM, Carrillo DCH, Velandia OMM. Devices for continuous monitoring of glucose: Update in technology. *Med Devices Evid Res*. 2017;10:215-24.
- Gómez AM, Marín Sánchez A, Muñoz OM, Colón Peña CA. Precisión numérica y clínica de la monitorización continua de glucosa en pacientes colombianos en terapia con bomba de infusión de insulina con suspensión automática en hipoglicemia. *Endocrinol y Nutr*. 2015;62(10):485-92.
- Pfützner A, Klonoff DC, Pardo S, Parkes JL. Technical aspects of the Parkes error grid. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(5):1275-81.
- Bailey TS, Grunberger G, Bode BW, Handelsman Y, Hirsch IB, Jovanović L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology 2016 Outpatient Glucose Monitoring Consensus Statement. *Endocr Pract* [Internet]. 2016;22(2):231-61. Available from: <http://journals.aace.com/doi/10.4158/EP151124.CS>
- Aberer F, Hajsek M, Rumpler M, Zenz S, Baumann PM, Elsayed H, et al. Evaluation of subcutaneous glucose monitoring systems under routine environmental conditions in patients with type 1 diabetes. *Diabetes, Obes Metab*. 2017;19(7):1051-5.
- Kropff J, DeVries JH. Continuous Glucose Monitoring, Future Products, and Update on Worldwide Artificial Pancreas Projects. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2016;18(S2):S2-53-S2-63. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2015.0345>
- Vaddiraju S, Burgess DJ, Tomazos I, Jain FC, Papadimitrakopoulos F. Technologies for continuous glucose monitoring: Current problems and future promises. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(6):1540-62.
- Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2015;17(11):787-94. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/pdfplus/10.1089/dia.2014.0378>
- Haak T, Hanair H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther*. 2017;8(1):55-73.
- Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J*. [Internet]. 2008;359(14):1464-76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18779236>
- Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections. *Jama* [Internet]. 2017;317(4):371. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.19975>
- Ruedy KJ, Parkin CG, Riddlesworth TD, Graham C. Continuous Glucose Monitoring in Older Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes Using Multiple Daily Injections of Insulin: Results From the DIAMOND Trial. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(6):1138-46.
- Riddle MC, Bakris G, Blonde L, Boulton AJM, D'aleccio D, De Groot M, et al. Introduction: *Standards of Medical Care in Diabetes—2018*. *Diabetes Care* [Internet]. 2018;41(Supplement 1):S1-2. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc18-Sint01>
- Conceição J, Dores J, Araújo F, Laires PA, Carr RD, Brodovicz K, et al. Severe hypoglycaemia among patients with type 2 diabetes requiring emergency hospital admission: The Hypoglycaemia In Portugal Observational Study-Emergency Room (HIPOS-ER). *Diabetes, Obes Metab*. 2018;20(1):50-9.
- Hung YC, Lin CC, Chen HJ, Chang MP, Huang KC, Chen YH, et al. Severe hypoglycemia and hip fracture in patients with type 2 diabetes: a nationwide population-based cohort study. *Osteoporos Int*. 2017;28(7):2053-60.
- Aronson R, Goldenberg R, Boras D, Skovgaard R, Bajaj H. The Canadian Hypoglycemia Assessment Tool Program: Insights Into Rates and Implications of Hypoglycemia From an Observational Study. *Can J Diabetes* [Internet]. 2016;1-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.01.007>
- Lee AK, Warren B, Lee CJ, Mcevoy JW, Matsushita K, Huang ES, et al. The Association of Severe Hypoglycemia With Incident Cardiovascular Events and Mortality in Adults With Type 2 Diabetes. 2017;(7):1-8.
- Pieber TR, Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, et al. DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia*. 2018;61(1):58-65.
- Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10057):2254-63.
- Stephan Matthaei. An Evaluation of Novel Glucose Sensing Technology on Hypoglycaemia in Type 1 Diabetes (IMPACT) [Internet]. NCT02232698. 2017 [cited 2017 May 29]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02232698>
- Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, et al. Threshold-Based Insulin-Pump Interruption for Reduction of Hypoglycemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;369(3):224-32. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1303576>
- Gómez AM, Marín Carrillo LF, Muñoz Velandia OM, Rondón Sepúlveda MA, Arévalo Correa CM, Mora Garzón E, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Sensor Augmented Insulin Pump Therapy with Low-Glucose Suspend Feature in Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2016;19(2):dia.2016.0332. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2016.0332>
- Choudhary P, Olsen BS, Conget I, Welsh JB, Vorrink L, Shin JJ. Hypoglycemia Prevention and User Acceptance of an Insulin Pump System with Predictive Low Glucose Management. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2016;18(5):288-91. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2015.0324>
- van Beers CAJ, DeVries JH, Kleijer SJ, Smits MM, Geelhoed-Duijvestijn PH, Kramer MHH, et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(11):893-902.
- Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, Faber-Heinemann G, Guerra S, Waldenmaier D, et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2018;6736(18):1-11. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30297-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30297-6)
- Monnier L, Colette C, Owens DR. The application of simple metrics in the assessment of glycaemic variability. *Diabetes Metab* [Internet]. 2018;1-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.02.008>
- Kramer CK, Choi H, Zinman B, Retnakaran R. Glycemic variability in patients with early type 2 diabetes: The impact of improvement in ??-cell function. *Diabetes Care*. 2014;37(4):1116-23.
- Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, Atkin SL. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2007;50(12):2553-61.
- Johnson SL, McEwen LN, Newton CA, Martin CL, Raskin P, Halter JB, et al. The impact of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections of insulin on glucose variability in older adults with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2011;25(4):211-5.
- Monnier L, Colette C, Wojtuszczyzn A, Dejager S, Renard E, Molinari N, et al. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2016;dc161769. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc16-1769>
- Gómez AM, Muñoz OM, Marín A, Fonseca MC, Rondon M, Robledo Gómez MA, et al. Different Indexes of Glycemic Variability as Identifiers of Patients with Risk of Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol* [Internet]. 2018;(40):193229681875810. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1932296818758105>

43. Kovatchev B, Cobelli C. Glucose variability: Timing, risk analysis, and relationship to hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(4):502-10.
44. Henao-Carrillo DC, Muñoz OM, Gómez AM, Rondón M, Colón C, Chica L, et al. Reduction of glycemic variability with Degludec insulin in patients with unstable diabetes. *J Clin Transl Endocrinol* [Internet]. 2018;12(April):8-12. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214623718300206>
45. Guerci B, Monnier L, Serusclat P, Petit C, Valensi P, Huet D, et al. Continuous glucose profiles with vildagliptin versus sitagliptin in add-on to metformin: Results from the randomized Optima study. *Diabetes Metab* [Internet]. 2012;38(4):359-66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2012.06.001>
46. Lane, W., Weinrib, J., Hale C. The effect of addition of liraglutide to high-dose intensive insulin therapy: a randomized prospective trial. *Diabetes, Obes Andm*. 2014;6-11.
47. Jamiótkowska M, Jamiótkowska I, Luczyński W, Tołwińska J, Bossowski A, Głowińska Olszewska B. Impact of Real-Time Continuous Glucose Monitoring Use on Glucose Variability and Endothelial Function in Adolescents with Type 1 Diabetes: New Technology—New Possibility to Decrease Cardiovascular Risk? *J Diabetes Res* [Internet]. 2016;2016:1-8. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/jdr/2016/4385312/>
48. Tuminia A, Crimi S, Sciacca L, Buscema M, Frittitta L, Squatrito S, et al. Efficacy of real-time continuous glucose monitoring on glycaemic control and glucose variability in type 1 diabetic patients treated with either insulin pumps or multiple insulin injection therapy: A randomized controlled crossover trial. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015;31(1):61-8.
49. Secher A, Ringholm L, Andersen H, Damm P, Mathiesen E. The Effect of Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Pregnant Women With Diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:1877.
50. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10110):2347-59.
51. Ramirez-Rincon A, Hincapie-García J, Arango CM, Aristizabal N, Castillo E, Hincapie G, et al. Clinical Outcomes After 1 Year of Augmented Insulin Pump Therapy in Patients with Diabetes in a Specialized Diabetes Center in Medellín, Colombia. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2016;18(11):713-8. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2016.0166>
52. Gómez AM, Marín Carrillo LF, Arévalo Correa CM, Muñoz Velandia OM, Rondón Sepúlveda MA, Silva Herrera JL, et al. Maternal-Fetal Outcomes in 34 Pregnant Women with Type 1 Diabetes in Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2017;19(7):417-22. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2017.0030>
53. Restrepo-Moreno M, Ramirez-Rincon A, Hincapie-García J, Palacio A, Monsalve-Arango C, Aristizabal-Henao N, et al. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion and real time continuous glucose monitoring in two specialized centers in Medellín, Colombia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Mar;31(6):696-700.
54. Quitian H, Gomez A, Garcia Peña A, Arciniegas J, Iragorri N, Mantilla B, et al. Cost-Utility Analysis of Continuous Infusion Pump With Integrated Monitoring Compared With Multiple Daily Injection Treatment for Patients 15-Years or Older With Type 1 Diabetes Mellitus In Colombia. *Value Heal* [Internet]. 2015;18(7):A360. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301515027692>
55. Roze S, Saunders R, Brandt AS, de Portu S, Papo NL, Jendle J. Health-economic analysis of real-time continuous glucose monitoring in people with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2015;32(5):618-26.
56. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2730-2.
57. Hirsch IB, Abelseth J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastrotoaro J, et al. Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy: Results of the First Randomized Treat-to-Target Study. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2008;10(5):377-83. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/dia.2008.0068>
58. O'Connell MA, Donath S, O'Neal DN, Colman PG, Ambler GR, Jones TW, et al. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: A randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009;52(7):1250-7.
59. Denis R, Véronique S, Yves R, Bruno G, Eric R, Hélène H, et al. 11-Incremental Value of Continuous Glucose Monitoring When Starting Pump Therapy in Patients With Poorly Controlled Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(12):2245-2250.
60. Šoupal J, Petruželková L, Flekač M, Pelcl T, Matoulek M, Daňková M, et al. Comparison of Different Treatment Modalities for Type 1 Diabetes, Including Sensor-Augmented Insulin Regimens, in 52 Weeks of Follow-Up: A COMISAIR Study. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2016;18(9):532-8. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2016.0171>
61. Conget I, Battelino T, Giménez M, Gough H, Castañeda J, Bolinder J. The SWITCH Study (Sensing With Insulin pump Therapy to Control HbA_{1c}): Design and Methods of a Randomized Controlled Crossover Trial on Sensor-Augmented Insulin Pump Efficacy in Type 1 Diabetes Suboptimally Controlled with Pump Therapy. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2011;13(1):49-54. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/dia.2010.0107>
62. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, et al. Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections: the gold randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;317(4):379-87.