

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**PROPUESTA DE MEJORA DEL CONTROL GLUCEMICO
MEDIANTE MONITORIZACION FLASH EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN TERAPIA CON MULTIPLES
DOSIS DE INSULINA DESDE ATENCION PRIMARIA.**

VERÓNICA MARTOS FÁBREGA

**MÁSTER EN INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA
CURSO 2018-2019**

Tutor: Francisco José Pomares Gómez



PROTOCOLO DE INVESTIGACION

- **Investigador principal:** Verónica Martos Fábrega
 - **Lugar de trabajo:** Médica de Familia y Comunitaria en Distrito Metropolitano de Granada.
 - **Localidad:** Granada, Granada.
 - **Código postal:** 18007
 - **Teléfono:**
-
- **Título:** “Propuesta de mejora del control glucémico desde atención primaria mediante monitorización flash en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia con multidosis de insulina”.
-
- **Pregunta de investigación: formato PICO:** “En pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en terapia con multidosis de insulina, ¿la inclusión de éstos en un programa de Atención Primaria realizándose monitorización flash de glucosa, mejoraría su control glucémico frente a la monitorización glucémica capilar?”
-
- **Desglose pregunta investigación, formato PICO:**
 - **P:** paciente con diabetes mellitus tipo 2 en seguimiento habitual en Atención Primaria.
 - **I:** aplicación e inclusión de éstos en un programa de Atención Primaria realizándose monitorización flash de glucosa para un correcto control glucémico de los mismos.
 - **C:** monitorización glucosa con glucómetro tradicional en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
 - **O:** mejora del control glucémico a largo plazo.

PROTOCOLO DE INVESTIGACION

1.- INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes. Estado actual del tema.

Según los últimos datos de la Encuesta Nacional de Salud un 7%, aproximadamente, de la población española padece diabetes (1). Según la OMS en 2014, el 8,5% de los adultos (≥ 18 años) tenía diabetes. En 2015 fallecieron 1,6 millones de personas como consecuencia directa de la diabetes y los niveles altos de glucemia fueron la causa de otros 2,2 millones de muertes en 2012.

Resulta llamativo como el número de persona con diabetes ha aumentado de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014, a pesar de los numerosos avances en cuanto al conocimiento de la enfermedad y los tratamientos. La prevalencia mundial de la diabetes en adultos (≥ 18 años) ha aumentado del 4,7% en 1980 al 8,5% en 2014, sobre todo en los países de ingresos medianos y bajos.

La diabetes es una importante causa de ceguera, insuficiencia renal, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y amputación de los miembros inferiores. Se estima que en 2015 la diabetes fue la causa directa de 1,6 millones de muertes. Otros 2,2 millones de muertes fueron atribuibles a la hiperglucemia en 2012. Aproximadamente la mitad de las muertes por diabetes tienen lugar antes de los 70 años. Según proyecciones de la OMS, la diabetes será la séptima causa de mortalidad en 2030 (2).

Una dieta saludable, actividad física regular, control del peso corporal y evitar el consumo de tabaco previenen la diabetes mellitus tipo 2 o retrasan su aparición.

Se puede tratar la diabetes, evitar o retrasar sus consecuencias con dieta, actividad física, medicación, exámenes periódicos para detectar y tratar sus complicaciones.

El control de glucemias sigue siendo lo principal en el manejo de la enfermedad y sus probables complicaciones. En la diabetes mellitus tipo 2 la terapia con multidosis de insulina, conlleva riesgo de hipoglucemias, por lo que su detección precoz es primordial. El autocontrol de la glucosa en sangre no suele detectarse fácilmente. La monitorización continua de la glucosa parece ofrecer mejor evaluación de las alteraciones glucémicas; sin embargo, la guía actual para el uso y beneficio de esta en la población con diabetes tipo 2 excluye el uso de la terapia con insulinización intensiva debido a la escasez de datos publicados (3).

En este proyecto nos centramos en la diabetes mellitus tipo 2 por ser la enfermedad crónica que se presenta en la población española con más incidencia y prevalencia, además de ser una de las enfermedades más manejada en las consultas de Atención Primaria.

El control glucémico ha sido una prioridad para evitar el desarrollo de las posibles complicaciones diabéticas (retinopatía, nefropatía, neuropatía y complicaciones cardiovasculares). Por esta razón, los pacientes diabéticos han estado utilizando tradicionalmente sistemas para el control glucemia (4).

La hipoglucemia es la principal preocupación de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y equipo sanitario cuando se necesita el uso de insulina en el tratamiento (5). Es una barrera terapéutica para lograr el control óptimo de las glucemias. Estos pacientes con diabetes mellitus que han experimentado hipoglucemia temen nuevos episodios por lo que alteran el mantenimiento y limita la intensificación del tratamiento, modificando así su conducta: aumentando la ingesta, omitiendo aplicaciones de insulina, cambios inapropiados de dosis favoreciendo así la inestabilidad metabólica, control inadecuado de la

glucemia, aumento de automonitoreo de la glucemia y el uso más frecuente de los servicios sanitarios (6,7).

Normalmente las personas con diabetes mellitus tipo 2 que realizan el autocontrol de la glucosa en sangre capilar pueden confiar en la precisión de los resultados de sus mediciones, sin embargo, hay factores como errores de aplicación, condiciones ambientales extremas, valores extremos de hematocrito o interferencias de medicamentos que pueden falsificar las lecturas, pudiendo, así, llevar al paciente a errores en el tratamiento como, por ejemplo, dosis errónea de insulina (8). Por tanto, el control con sangre capilar tiene sus limitaciones y tenemos que tenerlas en cuenta a la hora de un control adecuado de la glucemia (9). Las hipoglucemias es uno de esos inconvenientes, la glucosa en sangre es uno de los pilares en el tratamiento para prevenir y gestionar el riesgo de hipoglucemias, por lo que la introducción de la monitorización continua de glucosa en la última década para el autocontrol ha demostrado mejorar la glucosa, reduciendo y controlando las hipoglucemias (10).

La monitorización continua de la glucosa es una relativa nueva herramienta que puede apoyar un control más adecuado de la glucemia. Esto tiene también sus limitaciones ya que estos dispositivos son costosos, requieren una calibración repetida y están continuamente conectados al paciente, por lo que no todo el mundo puede acceder a este tipo de dispositivo, necesitándose por tanto una herramienta para la monitorización de la glucosa que sea asequible y que brinde datos claros y completos sobre la glucemia causando los mínimos inconvenientes al paciente para su uso cómodo y adecuado (11).

Para ello se está comenzando a utilizar como alternativa un novedoso sistema de monitorización de la glucemia flash, aunque hay pocos estudios sobre su utilidad.

Actualmente existen varios sensores para la monitorización flash de la glucemia. Esto supone un gran adelanto, ya que permite detectar las variaciones de la glucosa circulante en cualquier momento del día. Por lo que esto podría suponer un avance en la mejoría del control glucémico en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia con múltiples dosis de insulina en Atención Primaria y con ello una mejor prevención de las posibles complicaciones relacionadas con la diabetes a largo plazo.

El sistema de monitorización flash incluye un lector y sensor de calibrado con un filamento insertado debajo de la piel de la parte posterior del brazo y sostenida en su lugar por un adhesivo. El sensor es alimentado por una batería y funciona durante 14 días. Este sensor mide la glucosa intersticial en tiempos reales pudiendo almacenar hasta 8 horas de glucosa continua de datos. El sensor es escaneado por un lector que proporciona la glucosa actual de la lectura, tendencia de la glucosa de las últimas 8 horas (12).

La diferencia característica con la monitorización tradicional es que la monitorización flash de la glucosa implica el compromiso activo del paciente para transferir datos, que deben hacerse al menos una vez cada 8 horas. Los datos se almacenan en el lector hasta 90 días. Esto se puede usar para generar un perfil detallado de la glucosa ambulatoriamente. Este reemplaza al tradicional para las decisiones de tratamiento, excepto: si se notifica hipoglucemia o inminente hipoglucemia, cuando los síntomas clínicos no coinciden con las lecturas del sistema o durante periodos de cambio rápido de glucosa. Este sensor además proporciona información al paciente identificando las horas del día en que corren más riesgo de hipoglucemias e hiperglucemias, permitiendo al paciente optimizar sus controles glucémicos, evitando riesgos de hipoglucemia (13).

La monitorización flash es una técnica es relativamente nueva, por lo que hay pocos estudios disponibles, a diferencia de la monitorización tradicional, en consecuencia, no hay una mención amplia de estos sistemas en las guías de atención clínica establecida.

Hay diferencias entre el autocontrol mediante punción capilar y el monitor flash: el primero mide la sangre capilar de la glucosa y la monitorización flash de la glucosa en líquido intersticial.

Las mediciones de la monitorización flash de la glucosa han demostrado ser clínicamente precisas en comparación con las mediciones capilares, no viéndose afectados por factores del paciente como el IMC, edad, tipo de diabetes, uso de insulina o nivel de HbA1c. La experiencia en ensayos clínicos con monitorización flash de la glucosa en diabetes mellitus tipo 1 y diabetes mellitus tipo 2 demuestra beneficios estadísticamente y clínicamente significativos en la reducción de la hipoglucemia nocturna y general sin comprometer el control glucémico. Estos hallazgos tienen implicaciones para mejorar la atención de individuos con diabetes en terapia de insulina, reduciendo el riesgo de hipoglucemias con efectos importante en la calidad de vida del paciente, beneficios en bienestar físico a corto y largo plazo, capacidad para mantener el trabajo y compromisos de la vida diaria y autoconfianza en el manejo de la enfermedad (14).

1.2 Justificación.

Por tanto, el objetivo del presente proyecto es demostrar que hay diferencias entre la monitorización flash de glucosa y el sistema de monitorización tradicional (auto monitorización de la glucemia en sangre capilar) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia con multidosas de insulina, para un mejor control glucémico.

OBJETIVOS E HIPOTESIS DE ESTUDIO

2.1 Objetivos

- **Objetivo general:** conocer la mejora del control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia con multidosis de insulina, tras la inclusión de éstos en un programa de Atención Primaria mediante monitorización flash de glucosa.

- **Objetivos específicos:**
 - Evaluar la reducción de la Hb1Ac
 - Cuantificar el número de episodios de hipoglucemias totales y nocturnas.
 - Determinar el número de hipoglucemias graves.
 - Medir el número de punciones capilares.

2.2 Hipótesis de estudio

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia con multidosis de insulina incluidos en un programa estructurado de Atención Primaria con monitorización flash de glucosa, consiguen una mejora en el control glucémico respecto a aquellos con monitorización glucémica capilar.

3. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS

Es cierto que la Diabetes Mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica con un gran impacto en cuanto a morbi-mortalidad, consumo y gasto sanitario en la población, lo que nos lleva a plantearnos la pregunta si ¿merece la pena realizar estos esfuerzos empleando una nueva estrategia de atención más innovadora que nos ayude a mejorar el estado de salud de nuestra población?

La Atención Primaria como primer nivel de asistencia a la población general, supone un nivel básico para garantizar una asistencia global y continua de los pacientes, en este caso, con Diabetes Mellitus tipo 2 a lo largo de la vida de este. Por lo que la aplicabilidad de este proyecto en Atención Primaria sería viable, puesto que desde aquí es más fácil el contacto y control de nuestros pacientes pudiendo incidir más de cerca sobre el paciente su colaboración en el proyecto.

Por tanto, con este proyecto podríamos mejorar el control glucémico minimizando las hipoglucemias en aquellos que son tratados con insulina, mejorando su nivel de información sobre la enfermedad dotándoles de mejores habilidades prácticas a la hora de realizar sus cuidados y así mantener un mejor estado de salud. Mejorando así su adherencia al tratamiento con insulina multidosis, reduciendo el riesgo de hipoglucemias y alcanzando un nivel glucémico normal y estable. Estos resultados no solo beneficiarían a la salud del paciente, sino que también podría ayudar a reducir los costes sanitarios por repetidas asistencias y tratamiento no efectivos, así como se plantean oportunidades para la teleasistencia gracias a la vinculación de estos dispositivos a aplicaciones informáticas de descarga de datos y comunicación con el equipo asistencial (15).

4. DISEÑO

4.1 Diseño de estudio

Ensayo clínico controlado aleatorizado multicéntrico (ECA) en el que se compara la monitorización flash frente a la monitorización glucémica capilar en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia con multidosas de insulina para un buen control glucémico, administradas de forma aleatoria a los grupos de estudio, en un periodo de 12 semanas.

Partimos de una muestra de sujetos comparables entre sí, donde su única diferencia sería la intervención que reciben, de tal forma que se puede demostrar o rechazar la eficacia de la monitorización asignada a cada grupo de pacientes.

No permite el enmascaramiento al ser técnicas diferentes con procedimientos específicos que pacientes y profesionales han de conocer.

4.2 Población de estudio.

- **Descripción de la muestra.**

La población de referencia serán pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia con multidosas de insulina, en actual seguimiento en su programa de Atención Primaria de diabetes mellitus tipo 2.

La muestra del estudio, extraída de los centros de salud: Zaidín Centro, Gran Capitán y Chana (los principales centros de salud de referencia de Granada), estará formada por aquellos que cumplan con los criterios de inclusión al estudio.

- **Criterios de inclusión y exclusión**

- ✓ **Criterios de inclusión**

- Diagnóstico de Diabetes Mellitus 2 en terapia con multidosis con insulina en los últimos 6 meses;
- Edad > 18 años
- Nivel de HbA1c > 8% en los últimos 6 meses.
- Participación en programa de educación terapéutica diabetológica para monitorización de glucosa.

- ✓ **Criterios de exclusión**

- Paciente con Diabetes Mellitus 2 en terapia con antidiabéticos orales exclusivamente, o combinaciones de estos con solo una dosis de insulina
- Edad < 18 años.
- Mujeres gestantes o en situación de lactancia materna.

- **Método de muestreo.**

Mediante el registro electrónico de Diraya de Atención Primaria del Sistema Andaluz de Salud, se selecciona el listado de pacientes incluidos en el programa de Diabetes Mellitus 2 actual de todos los centros de salud de Gran Capitán, Chana y Zaidín Centro (Granada). Primero se realizará un muestreo aleatorio simple y luego, muestreo sistemático para la asignación a cada grupo. La asignación aleatoria se ejecutará con software IBM Statistic: SPSS versión 25.0 por una persona distinta al investigador.

- **Cálculo del tamaño de muestra**

Estamos probando si la monitorización flash de glucosa reduce los niveles de HbA1c en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Se espera obtener una reducción de HbA1c de mínimo 1% para decir que es eficaz la monitorización flash de la glucemia para reducir la HbA1c.

Se realizará un muestreo aleatorio simple y luego, muestreo sistemático para la asignación a cada grupo, dividiéndose aleatoriamente, realizamos seguimiento y volvemos a medir la HbA1c en 3 meses.

La prevalencia de diabetes mellitus en Andalucía es del 8,25%, con lo cual se espera una muestra de 3500 personas con diabetes mellitus tipo 2 en el área metropolitana de Granada de las cuales el 20% de ellas se encontrarán en terapia con multidosis de insulina.

Mediante el programa Epidat versión 4.2 hemos calculado el tamaño muestral para comparar 2 medias de grupos independientes. Según referencia bibliográfica (16), la desviación estándar de la HbA1c es 1.5%. Se estima una reducción de 1% de HbA1c a los 3 meses en los pacientes con el sistema de medición flash de glucosa. Con un error alfa 5%, nivel de confianza 95%, potencia (1-beta) del 80% y considerando unas pérdidas del 20%, se obtiene que el tamaño muestral de 90.

- **Procedencia de los sujetos**

La muestra de estudio pertenece a los Centro de Salud de Chana, Zaidín Centro y Gran Capital (Granada), correspondiente al Distrito Metropolitano de Granada, con una capacidad de habitantes de 43.101, según datos recogidos por el Instituto Nacional de Estadística (INE) en 2016.

4.3 Método de recogida de datos

- **Anamnesis:** valorar las glucemias, frecuencia y registro del grupo de intervención mediante la descarga de los datos del sensor en un ordenador; valorar las glucemias de la libreta personal de autocontrol, frecuencia y registro (Anexo 1) en el grupo control; preguntar sobre síntomas de hiperglucemia o hipoglucemia, así como historia de hipoglucemia; revisar última analítica con HbA1c.
- **Exploración física:** glucemia capilar, inspección de complicaciones macro microvasculares.
- **Establecer día y hora para realizar analítica de sangre** con bioquímica en el centro de salud que le corresponda a cada paciente, incluyendo HbA1c; tanto en el grupo de intervención como en el grupo control. La muestra se analizará en el laboratorio del Hospital de Campus de la Salud y Hospital Virgen de las Nieves (según corresponda). Controles por parte de enfermería y médicos: glucemia capilar, interrogar sobre probables complicaciones (hipoglucemias, no manejo correcto del sensor, olvido de tratamiento...).

4.4 Variables

Los datos obtenidos serán anonimizados e introducidos en una plataforma electrónica *ad hoc* exclusiva para el registro de los datos del estudio. Dos individuos externos al proyecto tendrán acceso a esta plataforma y serán los que se encargarán de introducir los datos del grupo de intervención o control. Antes de todo esto, se le enviará un listado de los pacientes de su grupo para introducir sus datos correctamente.

Los datos obtenidos en las variables secundarias en las consultas de seguimiento se anotarán como habitualmente se realiza en Diraya y,

además, se dispondrá de dos hojas de Excel, cada uno con un listado para incorporación de los datos anonimizados de las variables. Las dos hojas de Excel se envían por correo al correspondiente agente externo encargado de incluir los datos en nuestra plataforma programa ad hoc. Para saber que hoja de Excel pertenece a cada agente, se reflejará un correo electrónico al inicio de cada listado.

➤ **Definición de variables.**

- **Código paciente:** variable numérica que indica el orden de los pacientes.
- **Centro de Salud:** variable numérica cualitativa que hace referencia al centro de salud que pertenece el paciente (1=Chana, 2=Zaidín, 3= Gran Capitán)
- **Edad:** variable numérica, cuantitativa continua. Se define como el número de años cumplidos de vida del paciente.
- **Sexo:** variable cualitativa dicotómica (1=mujer y 2= hombre)
- **Peso:** variable cuantitativa continua, (kg). Al inicio y a los 3 meses
- **Talla:** variable cuantitativa continua, (m). Al inicio y a los 3 meses.
- **IMC:** variable cuantitativa continua, (Kg/m²). Al inicio y a los 3 meses.
- **HbA1c:** variable cuantitativa continua. Al inicio y a los 3 meses.
- **Dosis de insulina total:** variable cuantitativa continua. Al inicio y a los 3 meses.
- **Dosis de insulina basal:** variable cuantitativa continua. Al inicio y a los 3 meses.
- **Dosis de insulina pandrial:** variable cuantitativa continua. Al inicio y a los 3 meses.

- **Número de hipoglucemias:** variable cuantitativa continua. Se refiere al número de hipoglucemias que ha podido hacer el paciente intervenido y el control.

4.5 Descripción y definición de la intervención de estudio.

Los pacientes a los que se les asignará de forma aleatoria la monitorización flash llevarán el sensor de monitorización flash durante 12 semanas, cada 14 días debe reemplazarse, ya que este es el tiempo máximo recomendado por el fabricante para la utilización del aparato. El sensor será colocado en la parte postero-superior del brazo. Posee un pequeño filamento estéril que se inserta de forma subcutánea. Los pacientes realizarán lectura puntual durante los diferentes días, además de la monitorización flash, con la idea de obtener lecturas de mayor fiabilidad en momentos determinados.

Para que la toma de datos se realice en una mayor diversidad de situaciones y similares entre los pacientes, los días de registro incluirán todas las tomas antes de cada comida y tras cada comida, que serán apuntados en su libreta de autocontrol de diabetes (Anexo 1) por el grupo control y el grupo de intervención no será necesaria ya que queda telemonitorizado en el sensor pudiendo descargarse los datos.

A los pacientes a los cuales se les controlará por monitorización capilar la intervención será de la misma forma, pero con un glucómetro capilar.

Se realizará medición de todas las variables antes citadas, anotándolas en un cuaderno de recogida de datos (Anexo 4).

4.6 Seguimiento de los pacientes.

El estudio se terminará tras un seguimiento de 3 meses (12 semanas) puesto que se necesita un mínimo de 12 semanas de duración para poder obtener unos resultados fiables de los niveles de HbA1c y comprobar su efecto duradero.

Los pacientes realizarán las visitas de seguimiento habitual en la consulta de Enfermería y Médico.

Primero se les citará telefónicamente a los pacientes en la sala de juntas de cada centro de salud, para informar del proyecto con solicitud de consentimiento informado previo al estudio. A los pacientes que se incluyan en el proyecto se les citará: 1º visita para extracción de analítica de sangre y a la semana siguiente se volvería a citar para valorar al paciente, recoger las variables a estudio y colocación del sensor a los pacientes asignados aleatoriamente (que habría que cambiar cada 14 días); 2º visita a los 3 meses (con nueva analítica previa a la 2º visita), valorándose las variables a estudio.

Para resumir, sería una primera visita a consulta de Enfermería y Medicina y a los 3 meses una segunda consulta con Enfermería y Medicina, con una semana previa a cada visita, extracción de analítica de sangre para valorar el nivel de HbA1c en consulta. (Ver cronograma).

4.7 Estrategia de análisis

La variación de los niveles de HbA1c desde el inicio hasta después de la intervención, entre los grupos de estudio, se mide para cada resultado con la prueba T-Student de datos independientes. La significación estadística se fija en $P < 0,05$ por lo que los resultados se presentaran como una diferencia de medias (IC del 95%).

4.8 Estrategia y descripción de la búsqueda bibliográfica (de forma breve)

Se realizó una búsqueda general en la base de datos de Medline utilizando la ventana de “MESH Database” y rellenando “diabetes” AND “flash glucose monitoring”.

Ordene los artículos por relevancia y seleccione varios de ellos atendiendo al título. Dentro de cada uno de ellos he localizado los términos MESH que he ido anotando, los más importantes: “diabetes mellitus; flash; monitoring; diabetes mellitus type 2”, obteniéndose 58 resultados.

A partir de éstos términos MESH he podido acotar la búsqueda filtrando en primer lugar por ensayos clínico aleatorizados y posteriormente ordenando por fechas. He ido realizando distintas combinaciones de términos MESH, ampliándolos progresivamente para incluir otros tipos de estudios.

5. CALENDARIO PREVISTO PARA EL ESTUDIO.

Inicio del proyecto a partir de junio de 2019, propuesto: 2 de septiembre de 2019 hasta el 25 de noviembre de 2019 (3 meses de seguimiento) y diciembre de 2019 para recogida de datos y resultado final.

6. LIMITACIONES Y POSIBLES SEGOS DE ESTUDIO. CONTROL.

A pesar de que nuestra innovadora intervención en el ámbito de la Atención Primaria, podrían existir varias limitaciones y sesgos de estudio:

Cabe la posibilidad que algunos de los sujetos no participen, sobre todo aquellos que tenga un peor control glucémico y pensar que los que tenga control glucémico mejor decidan participar en el estudio. Así, los valores obtenidos podrían verse influido por estas variables.

Tiempo de la intervención: van a ser 3 meses y los resultados que se obtengan podrían no ser tan fiables como si se hicieses una intervención más larga. Además, podría ser que hubiese reducción de la HbA1c por nuestra intervención, cuando seguramente se ha producido por cambios en el ajuste del tratamiento insulínico.

Pérdidas durante la intervención, ya que ésta requiere voluntad y constancia de asistencia para el control. En periodos festivos como la Navidad o la muerte de los pacientes participantes, aumentaría las perdidas.

Según los criterios de inclusión y exclusión, a la hora de extrapolar los resultados a otros pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con insulina en múltiples dosis como aquellos con complicaciones crónicas, debe realizarse con cautela. Esto tendría una baja validez externa.

6.1 Sesgos

Sesgo de clasificación: No se puede controlar debido a que el equipo terapeuta conoce el dispositivo que lleva cada paciente, ya que no se puede realizar un control de doble ciego.

Sesgo de instrumento de medida: los sensores flash están calibrados de fábrica, mientras que los medidores de glucemia capilar precisan calibración periódica, dada la duración del estudio tampoco es previsible que necesite calibración en ese tiempo, porque se suele calibrar cada 6 meses o al año.

Sesgo de confusión: se minimiza al estar condicionada la selección al diagnóstico, tipo de terapia con insulina y nivel de HbA1c.

Sesgo de selección: para intentar evitar pérdidas durante el seguimiento, abandono del estudio por dificultad para seguirlo o negativa a participar, se intentará realizar los procedimientos lo más sencillo posible para el paciente y en las mejores condiciones que se pueda.

7. PROBLEMAS ÉTICOS.

Se entregará hoja de información al paciente (Anexo 2) y consentimiento informado para su firma, previamente a la firma se habrá contestado a todas las dudas y cuestiones que se planteen.

Según la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, se mantendrá la completa confidencialidad de los participantes y su carácter voluntario en formar parte del grupo de estudio. Además, quedará especificado quien tendrá acceso a los datos para garantizar la confidencialidad de los pacientes de estudio.

Se cumplirá con el reglamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de protección de datos (RGPD).

El consentimiento informado (Anexo 3) se formulará atendiendo a los criterios éticos de la Declaración de Helsinki, así como respetando la legislación vigente española para ensayos clínicos, recogido en RD 1090/2015.

Se actuará según rigen los preceptos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica.

Previo al comienzo del estudio, se tendrá que obtener la aprobación por el Comité Ético de Investigación del área del Distrito Metropolitano

de Granada, donde se presentará la documentación demandada por el mismo.

8. CRONOGRAMA Y ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO

ACTIVIDAD	RESPONSABLE	TIEMPO DE EJECUCION											
		FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	
OBSERVACION DEL PROBLEMA	Equipo investigador	■											
REVISION BIBLIOGRAFICA DEL PROBLEMA		■	■										
ANALISIS E INTERPRETACION DE DATOS.		■	■	■									
INICIATIVA DEL PROYECTO		■	■	■	■								
PREPARACION DEL PROYECTO.		■	■	■	■	■							
ASPECTOS ETICOS-LEGALES, OBTENCION DE PERMISOS.		■	■	■	■	■							
PLANING		■	■	■	■	■							
SELECCIÓN DE MUESTRA.		■	■	■	■	■							
CONTACTO TELEFONICO MUESTRA.		■	■	■	■	■							
ZADIN CENTRO. CONSENTIMIENTO INFORMADO (CI).		■	■	■	■	■							
ANALITICA SANGUINEA PREVIA 1º VISITA.	Personal de enfermeria							■					
1º VISITA EN CONSULTA DE ENFERMERIA Y MEDICINA. (MES 1)	Enfermer@ X y Medic@ X							■					
ANALITICA SANGUINEA PREVIA A 2º VISITA.	Personal de enfermeria									■			
2º VISITA A CONSULTA DE ENFERMERIA Y MEDICINA. (MES 3)	Enfermer@ X y Medic@ X										■		

9. PRESUPUESTO

Los recursos materiales necesarios e instalaciones para su puesta en marcha serán provistos por el Servicio Andaluz de Salud.

El coste de los sensores es de 100 euros por paciente y mes, por lo que sería: 45 pacientes x 300 euros = 13.500 euros.

Ninguno de los participantes en el estudio recibirán alguna remuneración por su participación en el mismo. El presupuesto se ciñe a los sensores.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Mscbs.gob.es [Internet]; España: Ministerio de sanidad, consumo y bienestar social; [actualizado 2017; citado 16 marzo 2019]. Disponible en:
<https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacion/encuestaNac2017/encuestaResDetall2017.htm>
2. Who.int/es [Internet]; [actualizado 30 oct 2018; citado 16 marzo 2019]. OMS: Organización mundial de la salud [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
3. Bilir SP, Hellmund R, Wehler E, Li H, Munakata J, Lamotte M. The cost-effectiveness of a flash glucose monitoring system for management of patients with type 2 diabetes receiving intensive insulin treatment in Sweden. *Eur Endocrinol.* 2018;14(2):80-85.
4. Ajjan RA. How Can We Realize the Clinical Benefits of Continuous Glucose Monitoring?. *Diabetes Technol Ther.* 2017; 19(S2):S27-S36.
5. Nathan, DM, Genuth, S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med.* 1993;329(14),977–986.

6. Costa Gil JE, Linari MA, Pugnaroni N, Zambon FG, Pérez Manghi F, Rezzónico M. Hypoglycaemia in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus on insulin therapy. *Medicina (B Aires)*. 2017;77(6):449-457.
7. 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):2254-2263.
8. Kovatchev BP. Metrics for glycaemic control-from HbA1c to continuous glucose monitoring. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13(7):425-436.
9. Erbach M, Freckmann G, Hinzmann R, Kulzer B, Ziegler R, Heinemann L et al. Interferences and limitations in blood glucose self-testing: An overview of the current knowledge. *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10(5):1161-8.
10. Park C, Le QA. The effectiveness of continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes: A systematic review of literature and meta-analysis. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(9):613-621.
11. 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.
12. 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*. 2015; 17(11): 787-94.
13. Rodbard D. Continuous glucose monitoring: A review of recent studies demonstrating improved glycaemic outcomes. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(S3):S25-S37.
14. Twigg SM, Kazemi MR, Craig ME. Flash continuous glucose monitoring and its impact to replace blood glucose monitoring in the management of type 1 and type 2 diabetes. *US Endocrinology*. 2017; 13 (2): 57-62.

15. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017; 40:1631-1640.
16. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Use of flash glucose-sensing technology for 12 months as a replacement for blood glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Ther*. 2017;8(3):573-586.



ANEXOS

Anexo 1.- Libreta de autocontrol de diabetes.

LIBRETA DE CONTROL





MES	NIVEL DE GLUCOSA EN LA SANGRE							DOSIS INSULINA/PASTILLAS			
	Antes del desayuno	Después del desayuno	Antes de la comida	Después de la comida	Antes de la cena	Después de la cena	Nocturno	Desayuno	Comida	Cena	Antes de ir a dormir
Días											
Lunes											
Martes											
Miércoles											
Jueves											
Viernes											
Sábado											
Domingo											

ANEXO 2.- DOCUMENTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE		
Título del proyecto/estudio: Propuesta de mejora del control glucémico mediante monitorización flash en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia con múltiples dosis de insulina desde Atención Primaria.		
Versión de la HIP: 1	Fecha de la versión: 14/03/2019	CENTRO:

1. INTRODUCCION:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación de Área del Distrito Metropolitano de Granada y cumple con los requisitos legales y científicos propios de este tipo de investigaciones.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico y otros profesionales de la salud, ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

El control de glucemias es lo principal en el manejo de la diabetes mellitus y sus probables complicaciones. En la diabetes mellitus tipo 2 la terapia con multidosas de insulina, conlleva riesgo de hipoglucemias, por lo que es muy importante la detección precoz. Por esta razón, las personas con diabetes mellitus tipo 2 que realizan el autocontrol de la glucosa con el glucómetro pueden confiar en su precisión, sin embargo, hay factores como errores de manejo, condiciones ambientales extremas, alteraciones en sangre o interferencias de medicamentos que pueden falsificar las lecturas, pudiendo, así, llevar al paciente a errores en el tratamiento, como por ejemplo, dosis errónea de insulina y con el riesgo de hipoglucemias que ello puede suponer si se comete algún error. Para ello se está comenzando a utilizar como alternativa un novedoso sistema de monitorización de la glucemia, llamado monitorización flash. Éste permite detectar variaciones de la glucosa circulante en cualquier momento del día. Por lo que podría suponer un avance en la mejoría del control glucémico en los pacientes con

diabetes mellitus tipo 2 en terapia con múltiples dosis de insulina en Atención Primaria y con ello una mejor prevención de las posibles complicaciones relacionadas con la diabetes a largo plazo. Los pacientes a los que se les asignará de forma aleatoria la monitorización flash llevarán el sensor de monitorización flash durante 12 semanas, cada 14 días debe reemplazarse, ya que este es el tiempo máximo recomendado por el fabricante para la utilización del aparato. El sensor será colocado en la parte postero-superior del brazo. Posee un pequeño filamento estéril que se inserta de forma subcutánea. A los pacientes a los cuales se les controlará por monitorización capilar la intervención será de la misma forma, pero con un glucómetro capilar. Se realizarán dos visitas: 1º visita para extracción de analítica de sangre y a la semana siguiente se volverá a citar para valorar al paciente, recoger los datos y colocación del sensor y una 2º visita a los 3 meses con una analítica previa a la 2º visita. Es importante recalcar que estos datos van a ser anónimos sin dar a conocer ni vuestro nombre ni vuestro número de historia clínica, para ello se pondrán códigos secretos que solo conocerá el equipo investigador. Esta investigación no presenta ningún inconveniente ni riesgo, vuestros datos siempre van a estar protegidos.

4. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO.

La participación en dicho estudio no presenta ningún riesgo para la salud. Respecto a los beneficios, es posible que no obtenga ningún beneficio de su participación en el estudio de investigación, aunque los resultados obtenidos de éste estudio pueden ser útiles para las personas con diabetes como usted.

5. DATOS DE CONTACTO DE URGENCIA PARA PROBLEMAS DEL ESTUDIO

En caso de que desee formular preguntas acerca del estudio o daños relaciones con el mismo contactar con el investigador principal del estudio Dra. Verónica en el número de teléfono *****1175.

6. CONFIDENCIALIDAD

En primer lugar, hay que decir que esta investigación ha sido aprobada por el Comité Ético del Área del Distrito Metropolitano de Granada. Como ya se ha explicado anteriormente todo va a ser anonimizado sin poner en ningún momento vuestro nombre o número de Historia Clínica. Para ello se inventarán códigos secretos a la hora de escribir cada caso.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, así como el Reglamento 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016,

relativo al tratamiento de datos personales, así como cualquier norma y/o legislación que le sea de aplicación.

De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico de referencia en el estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico de referencia del estudio o colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a personas alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Solo se tramitarán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc...En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país. El acceso a su información personal quedará restringido al médico y enfermera de su centro de referencia del estudio, colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precien para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. El acceso a su historia clínica ha de ser sólo en lo relativo al estudio.

7. OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE:

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, no se añadirá ningún dato nuevo a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente obtenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si los investigadores del mismo lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca o porque consideren que usted no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo por el que se ha decidido su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto. Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad.

MUCHAS GRACIAS POR SU COLABORACIÓN

El Equipo Investigador.

Anexo 3.- Consentimiento informado escrito al paciente.

(Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el/la investigador-a y otro el/la paciente)

Título del estudio: “Propuesta de mejora del control glucémico mediante monitorización flash en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia con múltiples dosis de insulina desde Atención Primaria”.

Yo,

(Nombre y Apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

(Nombre del investigador-a)

Comprendo que la participación de el/la paciente es voluntaria.

Comprendo que el/la paciente puede retirarse del estudio:

- 1. Cuando quiera.**
- 2. Sin tener que dar explicaciones.**
- 3. Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.**

**Así, presto mi conformidad para que
(nombre de el/la participante), participe en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.**

Firma de el/la paciente:

Nombre y apellidos:

Fecha:

Firma de el/la investigador-a:

Nombre y apellidos

Fecha:

ANEXO 4.- CUADERNO DE REGOCIDA DE DATOS

Número de CRD:

Centro:

“Propuesta de mejora del control glucémico mediante monitorización flash en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia con múltiples dosis de insulina desde Atención Primaria”.

CRD: Cuaderno de Recogida de Datos

<p>Datos del Investigador:</p> <p>(Apellido, Apellido, Nombre).....</p> <p>Fecha cumplimentación -Día /...../, Mes: /...../, Año: 20 /...../</p> <p>Investigador: 1-MFyC <input type="checkbox"/> 2.-Enfermer@ <input type="checkbox"/></p> <p>Ámbito trabajo: 1-Ambulatorio <input type="checkbox"/> 2-Otros <input type="checkbox"/></p> <p>Provincia:.....</p> <p>Ciudad:</p>
<p>Datos del Paciente:</p> <p>2 Iniciales de apellido y 2 de nombre /...../...../</p> <p>Nº Historia Clínica: /...../</p> <p>Fecha de nacimiento del paciente: - Día/...../, Mes: /...../, Año /...../</p> <p>Sexo: 1- Varón <input type="checkbox"/> 2-Mujer <input type="checkbox"/></p> <p>País de Nacimiento:</p>
<p>Historia de Diabetes:</p> <p>Historia familiar diabetes: (se pueden señalar varias casillas)</p> <p>1-No <input type="checkbox"/> 2-Padre <input type="checkbox"/> 3-Madre <input type="checkbox"/> 4-Hermano <input type="checkbox"/> 5-Hijo <input type="checkbox"/> 6-Abuelo <input type="checkbox"/></p> <p>Edad al diagnóstico de la DM: /...../ años</p> <p>Motivo diagnóstico DM: 1-Analítica <input type="checkbox"/> 2-Descompensación aguda <input type="checkbox"/> 3-Cetosis <input type="checkbox"/></p> <p>4-Triada <input type="checkbox"/> 5-Complicación crónica <input type="checkbox"/> 6-Otros..... <input type="checkbox"/></p> <p>Tipo de DM: 1-DM1 <input type="checkbox"/> 2-DM2 <input type="checkbox"/> 3-Otros..... <input type="checkbox"/> 4-Desconocido <input type="checkbox"/></p> <p>Tratamiento actual: (se pueden señalar varias casillas)</p> <p>1-Dieta sola <input type="checkbox"/> 2-SU <input type="checkbox"/> 3-Met <input type="checkbox"/> 4-Glitaz <input type="checkbox"/> 5-Glinida <input type="checkbox"/> 6-Insulina <input type="checkbox"/> 7- Gliptina <input type="checkbox"/> 8-Nada <input type="checkbox"/></p> <p>9-Desconocido <input type="checkbox"/></p> <p>Autoanálisis glucemia capilar: 1-No <input type="checkbox"/> 2-Si <input type="checkbox"/> 3-Desconocido <input type="checkbox"/></p> <p>Sensor de monitorización flash: 1-No <input type="checkbox"/> 2-Si <input type="checkbox"/></p>

Visita nº:

Exploración Física: Peso: /...../ /...../ kg Talla: /...../ /...../ cm IMC: /...../ kg/m ²
Última analítica (Fecha Día: /...../, Mes: /...../, Año: 20/...../) Glucemia: /...../ mg/dl, /.....,.....) mmol/l HbA1c: /.....,...../%
Tratamiento: Dosis de insulina total: UI Dosis de insulina basal:UI Dosis de insulina pandrial: UI
Complicaciones: Número de hipoglucemias: Otras:
Observaciones: