

**Dra Sharona Azriel**

Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario Infanta Sofía



¿Qué importancia tiene la MARD en la elección del monitor continuo de glucosa?

En las últimas décadas el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) ha ido evolucionando de manera significativa y paralelamente a la transformación digital del siglo XXI, incorporando en su arsenal terapéutico nuevas insulinas con perfiles más fisiológicos y avances tecnológicos en los dispositivos de administración de insulina subcutánea. Uno de los mayores hitos en el tratamiento de la DM1 ha sido la implementación de los sistemas de monitorización continua de glucosa (SMCG), que miden la glucosa en tejido intersticial y proporcionan información continua del valor de ésta, reduciendo o incluso evitando la necesidad de realizar punciones digitales capilares. Los SMCG aportan una visión más global del paciente durante las 24 horas del día, información hasta ahora en la mayoría de los pacientes, desconocida. Estas novedades terapéuticas y de disponibilidad de una inmensidad de datos se enmarcan en el seno de un avance sin precedentes en el ecosistema de tecnología digital de la diabetes, y que obliga a individualizar cada vez más el tratamiento de la DM1¹.

Los SMCG han marcado un punto de inflexión en el manejo de la enfermedad y en la calidad de vida de las personas con DM1. Sus beneficios no se limitan a la reducción drástica en el número de autocontroles capilares y a la magnitud de información de glucosa que proporcionan, si no que han demostrado una clara mejoría del control glucémico global y mayor satisfacción de los pacientes. La monitorización continua de glucosa (MCG) se acompaña de una reducción significativa de la frecuencia de hipoglucemias, sobre todo las nocturnas y de una menor variabilidad glucémica. Su uso generalizado ha permitido un conocimiento más profundo del control metabólico permitiendo evaluar por parte del equipo diabetológico el perfil glucémico de manera continua, así como su acceso de forma remota, facilitando la toma de decisiones a la persona con DM1 al disponer no solo de la glucosa puntual sino también de sus fluctuaciones y flechas de tendencia asociadas, pudiendo realizar ajustes terapéuticos más precisos. La enorme cantidad de datos de glucosa que se obtiene de la MCG cada 1 a 5 minutos, las 24 horas del día, los 7 días de la semana, proporciona nuevos parámetros glucométricos que permiten evaluar el control glucémico más allá de la HbA1c. Los SMCG se han convertido actualmente en una herramienta terapéutica imprescindible en el manejo de la DM1, aportando una visión 360° personalizada². Además, los mayores beneficios a largo plazo se obtienen cuando se inicia la MCG precozmente tras el diagnóstico de la enfermedad.

A la hora de seleccionar un SMCG, se deben tener en cuenta las características diferenciales que aporta cada uno de ellos (tamaño, coste, conectividad, integración con el sistema de infusión de insulina, tiempo de inicialización, duración, presencia de transmisor, conexión con

cuidadores, lugar de inserción) que se puedan adaptar mejor a la persona con DM1, a sus circunstancias y a su terapia. Pero sin olvidar que la calidad de la información facilitada por el SMCG debe ser el aspecto de mayor relevancia. Para poder tomar decisiones a la hora de ajustar el tratamiento insulínico en función del dato de glucosa obtenido por la MCG, es fundamental que el sensor mida de forma fiable, ya que, si no es así, aunque las prestaciones tecnológicas, el coste o el tamaño del sensor sean muy adecuados o atractivos, su valor como herramienta terapéutica será bajo o nulo³.

Cuando se analiza la glucosa intersticial (GI) medida por los SMCG, hay que tener en cuenta que no se dispone de un referente analítico, a diferencia de la glucosa plasmática (GP) o capilar (GC). Para establecer la fiabilidad de la medida de GI, se suele comparar con la medición de GP mediante un método de referencia o "gold standard" a través del analizador "Yellow Springs Instruments" (YSI). Una cuestión para debatir es si realmente es comparable la GI con la glucosa de otro compartimento fisiológico cuyas dinámicas son diferentes. Otra fuente de discrepancias entre GI y GP es el retraso de los cambios de GI respecto de la sangre. Este retraso tiene un componente técnico (tiempo de difusión de la glucosa a través de la membrana del sensor y tiempo necesario para el procesamiento de los datos por parte de este) y otro fisiológico (se necesita un tiempo para el paso de la glucosa desde el espacio vascular al intersticial). Por todo ello, los cambios de glucosa en el intersticio ocurren más tarde que en sangre. Si la glucosa está estable, ambos compartimentos están en equilibrio y la GI debe ser similar a la plasmática. En momentos de variabilidad glucémica, se necesita más tiempo para conseguir que se equiparen ambos compartimentos^{3,4}. En algunas ocasio-

nes, se compara la GI con la medición de GC mediante un glucómetro, aunque resulta menos valorable dado que el propio aparato medidor presenta una fiabilidad menor que la GP analizada por YSI. Además, según el modelo de glucómetro, tanto la exactitud como la precisión pueden diferir ligeramente en función de las normas de estandarización ISO. Por tanto, a la hora de valorar la fiabilidad de un sensor es importante tener en cuenta el método comparador utilizado y asumir también los errores inherentes de éste. Una consideración para plantear es si se puede contrastar la validez de la información de dos sensores distintos cuyos comparadores son diferentes y además uno ha sido calibrado en fábrica y otro se ha calibrado manualmente. Las mediciones de glucosa por espectrometría de masa para recalibrar retrospectivamente reducen los sesgos analíticos de los analizadores YSI y de los glucómetros a niveles óptimos.

Se han establecido una serie de métricas para evaluar la calidad de los datos de los SMCG de una manera objetiva³⁻⁵. Se entiende por **exactitud** la desviación entre la GI y la GP medida por YSI. Un sistema exacto proporcionará una medida de GI muy similar al valor obtenido en sangre, mientras que con un sistema inexacto habrá una mayor diferencia entre los dos valores. La exactitud se suele evaluar mediante la denominada *MARD* (*Mean Absolute Relative Difference*), que es la media de todas las desviaciones obtenidas entre la GI y GP y se expresa en forma de porcentaje. Cuanto menor sea dicho porcentaje, más exacto será el sistema. Para valores de glucosa inferiores a 80 mg/dl, se suele expresar esa diferencia de forma absoluta y no en porcentaje (*MAD: Mean Absolute Difference*). La *MARD* o *MAD* no solo se deben determinar de forma global, sino también en los distintos rangos de me- »

LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA SE ACOMPAÑA DE UNA REDUCCIÓN SIGNIFICATIVA DE LA FRECUENCIA DE HIPOGLUCEMIAS, SOBRE TODO LAS NOCTURNAS Y DE UNA MENOR VARIABILIDAD GLUCÉMICA

» dida: en valores centrales (normoglucemia) y en cada uno de los extremos (hipoglucemia e hiperglucemia), dado que en dichos valores (especialmente en hipoglucemia), el sistema suele ser más inexacto. También debe valorarse la MARD a lo largo de la vida útil del sensor, ya que es frecuente que durante el primer día el sistema sea mucho menos exacto debido al consumo de glucosa en la zona de inserción, y también en los últimos días de vida útil del sensor, la exactitud decrece. *Según lo comentado anteriormente, sería razonable preguntarse si son comparables los valores de MARD de dos sensores cuyos métodos de referencia utilizados para cuantificarla son distintos o han sido analizados en días diferentes de la vida útil del sensor.*

Las agencias reguladoras recomiendan que la MARD global sea inferior al 10% para permitir el uso no adyuvante de un SMCG; es decir, que se pueda utilizar el dato obtenido por la MCG para tomar decisiones clínicas sin la necesidad de comprobación con sangre capilar. Una de las evoluciones tecnológicas más importantes de los últimos 20 años ha sido la mejoría de la exactitud y el perfeccionamiento de los SMCG, pasando de una MARD del 25% al 8% en varios de los sensores disponibles³. La no necesidad de calibración de un sensor es uno de los motivos que condiciona lógicamente su elección, ya que la realización de autocontroles capilares diarios impacta de manera muy negativa en la calidad de vida de las personas con DM1.

Pero ¿cuál es el motivo de haber establecido el punto de corte arbitrario de $\leq 10\%$ y no de $\leq 7\%$ por ejemplo? ¿No debería ser la MARD deseada inferior al 10% en todos los rangos de glucemia y no un valor global?

Aunque la MARD es la métrica más conocida por los clínicos, tiene limitaciones importantes⁶. Una de ellas es que es un parámetro de exactitud (cuánto se acerca el valor de GI al obtenido por el patrón de referencia), pero no valora la precisión de los sistemas, que es la similitud entre los resultados obtenidos mediante distintos sensores. Así, puede suceder que un sistema de MCG sea muy exacto (MARD muy baja), pero poco preciso, puesto que los valores obtenidos me-

diante distintos sensores están alejados entre sí. También puede darse el caso, que un sistema sea muy preciso, pero poco exacto (resultados todos similares entre sí, pero alejados del valor real), lo que conlleva un sesgo al alza o a la baja en el valor obtenido. Por tanto, la exactitud refleja lo similar que es la GI de un sensor respecto al valor real de glucosa, mientras que la precisión muestra la reproducibilidad de los valores obtenidos mediante diferentes sensores. La MARD no diferencia entre los sesgos positivos o negativos de las medidas de comparación; es decir, es un cálculo que no incorpora la direccionalidad de la diferencia. Otra desventaja que presenta este parámetro es que no refleja la durabilidad del sensor y que además se obtiene de un número limitado de datos de la MCG para su cálculo. La cantidad de pares de datos ente GI y la glucosa de referencia que se analiza tiene un impacto positivo en el resultado de la MARD. Pero *¿cómo se establece cuál debe ser el número mínimo de pares de glucosa para que la MARD sea fiable, es un valor arbitrario?* Por otro lado, la MARD no proporciona información específica durante períodos de cambios dinámicos de glucosa con fluctuaciones amplias o rápidas, o durante episodios de hipo o hiperglucemia, ni tiene en cuenta las tendencias a través de las flechas registradas por los sensores. La MARD corresponde a un concepto numérico de difícil traducción en la práctica clínica, un valor que condiciona frecuentemente la selección de un sensor, sin tener en cuenta la influencia en su determinación de factores inherentes al sistema y de elementos extrínsecos que no dependen del sensor⁶.

A la hora de analizar la MARD de un SMCG referida por el fabricante, hay que ser cauto, ya que curiosamente se han obtenido diferentes valores de MARD de un mismo sensor según el año de publicación del estudio, por lo que habría que evaluar todos los condicionantes que han influido en ese resultado⁶. Por otro lado, al comparar los valores de MARD de diferentes sensores, hay que analizar las poblaciones que han sido incluidas en los estudios (pacientes con DM1 solamente o también pacientes con DM2 y en qué proporción, niños o adultos) dado que la variabilidad glucémica es significativa-

mente diferente entre ambos tipos de DM y según la edad; dónde se han realizado los estudios, en hospitalización o de manera ambulatoria con actividad física incluida, en ayunas o tras ingestas; en qué momento del día o de la noche se han llevado a cabo las comparaciones; los valores de referencia para la calibración que se han utilizado (GP o GC) etc. Todas estas consideraciones van a influir de una manera u otra en el resultado de la MARD. Una cuestión clave es que aún no se han establecido normas internacionales que regularicen todos los aspectos que hay que tener en cuenta a la hora de evaluar la MARD de un sensor.

Todas estas incertidumbres alrededor de la MARD deberían resolverse antes de considerarla como medida de exactitud por excelencia. Merece la pena reflexionar sobre sus limitaciones y desventajas, y si es acertado fiarse a la hora de tomar decisiones terapéuticas sin una confirmación previa de glucosa, solo porque el valor que el fabricante del sensor ha determinado es menor del 10%.

¿Cuántos errores en los ajustes de tratamiento son asumibles?

¿Son todos los sensores igual de exactos en vida real que en las condiciones óptimas de un ensayo?

¿Sólo importa la MARD como medida de fiabilidad de un SMCG para su elección o debemos ampliar la calidad de la información con otros parámetros que ofrezcan más ventajas?

Claramente, la veracidad de la información aportada por la MCG debe ser validada por otras métricas que van más allá de la MARD, y que aportan una mayor consistencia a los datos de GI. Una de ellas es el porcentaje 20/20 (%20/20) o 15/15 (%15/15), que refleja qué porcentaje de los valores obtenidos se aleja menos del 20% (o del 15%) del valor medido en plasma³⁻⁵. No obstante, el parámetro de valoración de exactitud y precisión más completo sea probablemente el "Consensus Error Grid" (CEG), una herramienta diseñada para evaluar el impacto clínico de las inexactitudes obtenidas en las medidas de glucosa^{3-5,7}. Asigna un determinado nivel de riesgo a cada dife-»

LOS CAMBIOS DE GLUCOSA EN EL INTERSTICIO OCURREN MÁS TARDE QUE EN SANGRE. SI LA GLUCOSA ESTÁ ESTABLE, AMBOS COMPARTIMENTOS ESTÁN EN EQUILIBRIO Y LA GLUCOSA INTERSTICIAL DEBE SER SIMILAR A LA PLASMÁTICA

» rencia encontrada entre el valor de glucosa medido por el dispositivo y el valor de referencia medido por el patrón oro, existiendo 5 niveles de riesgo:

- **A.** Ausencia de efecto en la acción clínica
- **B.** Acción clínica distinta, pero ausencia de efecto en el resultado final
- **C.** Acción clínica alterada y probable afectación del resultado final
- **D.** Riesgo médico significativo
- **E.** Tratamiento erróneo con potenciales consecuencias serias

El objetivo es que un dispositivo de MCG obtenga la mayor cantidad de datos en las zonas A y A+B y la menor cantidad de datos en las zonas C, D y, sobre todo, E. Conjuntamente, todas estas medidas están encaminadas a evaluar de forma objetiva la validez del dato de GI medido por un sensor, para que tanto el clínico como la persona con diabetes puedan interpretar los valores obtenidos y se fíen de los resultados para ajustar el tratamiento de manera precisa. Pero también sirven para poder establecer comparaciones

entre distintos SMCG con la finalidad de elegir el más apropiado.

Aunque es preciso ser prudente a la hora de interpretar y comparar estos parámetros de calidad entre sensores, debiendo analizar los estudios realizados para obtener dichas métricas⁶. Un aspecto importante es que estos trabajos deberían ser similares en aquellas variables que pueden influir en la veracidad de la información. Y esto dista mucho de la realidad, y se ha convertido en un auténtico desafío comparar todos los factores ajenos a la tecnología propiamente dicha con efecto positivo o negativo sobre la exactitud y precisión de los SMCG. La mayoría de estos estudios han sido patrocinados por el fabricante del dispositivo restando credibilidad. En ocasiones, se han publicado años después de que el sensor saliera al mercado o ni siquiera hay evidencia científica detrás que los avale. A veces son estudios que no han sido sometidos a las revisiones pertinentes como cualquier publicación científica. O, por otro lado, la información aportada resulta incompleta al carecer de métricas en todos los rangos de glucosa, en diferentes días de la vida del sensor, en poblaciones distintas etc., o bien el número de participantes es limitado sin

tener en cuenta diferencias interraciales. Estos sesgos en las publicaciones pasan a veces desapercibidos. La aprobación de los SMCG por las agencias regulatorias difiere en cuanto a las exigencias con criterios más o menos estrictos y normativas diferentes según los mercados (EE.UU. frente a la Unión Europea)⁸.

Para evitar todos estos errores y sesgos subyacentes, para realizar una comparativa de las métricas de calidad entre sensores e interpretar fielmente los valores de glucosa sin generar dudas al clínico y al propio paciente, la situación ideal sería que las sociedades científicas y las agencias reguladoras establecieran unas normas de estandarización ISO, al igual que ocurre con los glucómetros u otros dispositivos. Además, es prioritario generalizar la supervisión y vigilancia de los SMCG por las autoridades tras su comercialización, garantizando la mejor calidad posible. El desarrollo exponencial de esta tecnología que ha marcado un antes y un después en el manejo de las personas con DM1, obliga a acelerar la regularización de estos sistemas, estableciendo claramente los estándares de calidad en todos los aspectos, pero sobre todo en la veracidad de la información registrada. **D**

REFERENCIAS

1. DeMarsilis, Antea; Mantzoros, Christos S. The continuum of insulin development viewed in the context of a collaborative process toward leveraging science to save lives. *Metabolism* 2022; 135: 155251.
2. Olczuk D, Priefer R. A history of continuous glucose monitors (CGMs) in self-monitoring of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12(2):181-187.
3. Bailey TS, Alva S. Landscape of Continuous Glucose Monitoring (CGM) and Integrated CGM: Accuracy Considerations. *Diabetes Technol Ther*. 2021; 23(S3): S5-S11.
4. Aijan RA, Cummings MH, Jennings P, Leelarathna L, Rayman G, Wilmot EG. Accuracy of flash glucose monitoring and continuous glucose monitoring technologies: Implications for clinical practice. *Diab Vasc Dis Res*. 2018;15(3): 175-184.
5. Freckmann G, Pleus S, Grady M, Setford S, Levy B. Measures of Accuracy for Continuous Glucose Monitoring and Blood Glucose Monitoring Devices. *J Diabetes Sci Technol*. 2019 May;13(3):575-583.
6. Heinemann L, Schoemaker M, Schmelzeisen-Redecker G, Hinzmann R, Kassab A, Freckmann G, Reiterer F, Del Re L. Benefits and Limitations of MARD as a Performance Parameter for Continuous Glucose Monitoring in the Interstitial Space. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(1): 135-150.
7. Parkes JL, Slatin SL, Pardo S, Ginsberg BH. A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose. *Diabetes Care* 2000; 23: 1143-1148.
8. Pemberton JS, Wilmot EG, Barnard-Kelly K, Leelarathna L, Oliver N, Randell T, et al. CGM accuracy: Contrasting CE marking with the governmental controls of the USA (FDA) and Australia (TGA): A narrative review. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25: 916-939.