

Valoración del uso del Sistema de monitorización Flash de glucosa en tiempo real (FGMS) en perros hospitalizados

Assessment of Flash Glucose Monitoring System (FGMS) application in hospitalized dogs

A. Álvarez,¹ M. Planellas,^{1,2} J. Pastor,² J. Font,¹ J. Cairó¹

¹Hospital Veterinario Canis Girona. C/Can Pau Birol, nº38. 17006 (Girona)

²Universidad Autónoma de Barcelona (UAB). Campus de la UAB. 08193 Bellaterra, Cerdanyola del Vallès (Barcelona)

Resumen

En 2014 fue comercializado el dispositivo FreeStyle Libre® (Abbott) destinado a pacientes humanos diagnosticados de diabetes *mellitus* que permite monitorizar en tiempo real los niveles de glucosa en sangre periférica, sin necesidad de realizar extracciones de sangre repetidas. El objetivo del presente estudio fue valorar los siguientes aspectos del uso de FreeStyle Libre®: 1) la facilidad de uso, tolerancia y efectos secundarios de la aplicación de este; 2) la correlación entre las mediciones de glucemia realizadas con FreeStyle Libre y el análisis laboratorial (hexoquinasa) como método de referencia; 3) valorar su utilidad para la monitorización constante de pacientes hospitalizados y discutir otras posibles aplicaciones como la realización de curvas de glucosa en el domicilio del paciente. Para ello, el dispositivo fue aplicado a seis perros diabéticos que requirieron hospitalización por diferentes causas: cetoacidosis diabética ($n=3$), pancreatitis ($n=1$), fallo renal ($n=1$) y curva de glucosa ($n=1$). La aplicación del sensor no fue dolorosa y no se produjeron reacciones o molestias secundarias. Se obtuvieron 52 mediciones de glucosa de forma pareada mediante el FGMS y el método de referencia. Las mediciones mostraron buena correlación respecto al método de referencia. FreeStyle Libre ofrece ventajas en la monitorización de la glucosa en comparación con el resto de métodos disponibles: permite obtener medidas de glucosa comparables al análisis laboratorial de una forma sencilla, constante y mejor tolerada por los pacientes en términos de dolor y estrés.



Palabras clave: Diabetes *mellitus*, glucosa, FreeStyle Libre, sistema Flash de monitorización de la glucosa, perro.
Keywords: Diabetes *mellitus*, glucose, FreeStyle Libre, Flash Glucose Monitoring System, dog.

Clin. Vet. Peq. Anim, 2017, 37 (3): 195 - 200

Introducción

En 2014 fue comercializado por la empresa Abbott un dispositivo denominado FreeStyle Libre® destinado a pacientes humanos diagnosticados de diabetes *mellitus* (DM) que permite monitorizar en tiempo real los niveles de glucosa en sangre periférica.¹

El sistema consta de un sensor desechable que se aplica en la parte posterior del brazo y que dura 14 días, y un lector con una pantalla táctil en la que se muestran los resultados. El sensor es capaz de detectar niveles de glucosa mediante un biosensor amperométrico basado en la reacción de la glucosa oxidasa, similar a los glucómetros tradicionales.² El lector realiza las mediciones mediante tecnología *bluetooth* al acercarlo al sensor, ob-

teniendo una lectura instantánea que se corresponde con el nivel de glucosa en los últimos 15 minutos (ver video en la web *online* de la publicación). Se pueden realizar tantas medidas como sea preciso, sin ser necesaria la punción o extracción de sangre de forma repetida. Tras 14 días, sólo hay que retirar el sensor antiguo y cambiarlo por uno nuevo si se quiere continuar con las mediciones.

Este sistema ha demostrado dar medidas fiables de glucosa en pacientes diabéticos humanos^{3,4} y ya se ha publicado un primer artículo en el que se valora su uso en perros diabéticos, concluyendo que se trata de un método práctico, fácil, seguro de aplicar y que aporta

Contacto: alic.apunzano@gmail.com

valores fiables de la glucemia en tiempo real.²

En Medicina Veterinaria la monitorización de la glucemia de forma frecuente y fiable sigue siendo, en ocasiones, uno de los mayores obstáculos a la hora de tomar decisiones en el ajuste de la dosis de insulina. Por ello, el objetivo de este estudio es comprobar la utilidad del FGMS en pacientes diabéticos hospitalizados.

Material y métodos

Análisis de glucosa

FreeStyle Libre®

Características del sensor: pieza en forma de moneda de 35 mm de diámetro por 5 mm de ancho, con un filamento de 4 mm de longitud que se inserta en el espacio subcutáneo. Funciona con una pila que dura 14 días, en un rango de temperaturas de entre 10 y 45 °C y es sumergible a 1 m de profundidad durante 30 minutos. Realiza 96 mediciones de glucosa en 24 horas y el rango de mediciones abarca niveles de glucosa de entre 20 y 500 mg/dl.²

La implantación se realiza de forma sencilla con un sistema de aplicación que incluye el pack comercial.

En los pacientes incluidos en el estudio, el sensor fue implantado en la región izquierda de la pared costal, lateral a la columna vertebral, tras realizar rasurado y limpieza de la zona (Figs. 1 y 2). Se protegió el sensor con un vendaje suave a base de una gasa y venda cohesiva.



Figura 1. Aplicador del sensor.



Figura 2. Sensor implantado en la región toracolumbar.

Características del lector: aparato del tamaño de un glucómetro tradicional con pantalla táctil en la que se muestran los resultados de las mediciones, así como la tendencia de la glucemia con respecto a medidas anteriores (Fig. 3). También permite visualizar un gráfico diario de las mediciones que queda guardado, de manera que los resultados pueden ser evaluados a lo largo del periodo de duración del sensor. Permite establecer alarmas de hipo- e hiperglucemia.² El lector permite realizar mediciones de un solo sensor a la vez (no se pueden implantar varios sensores a diferentes perros y realizar lecturas de todos los sensores con un mismo lector) durante los 14 días que dura el sensor.

Mindray BS200E

Analizador bioquímico Mindray modelo BS200E: utilizado como método de referencia. Funciona por espectrofotometría de absorbancia y realiza mediciones de glucosa mediante método enzimático de hexoquinasa (HK). El método de referencia fue sometido a calibración y control de calidad cada 3 días.

Pacientes

El estudio se realizó con seis perros diagnosticados de DM y que requerían hospitalización. Los perros incluidos eran de raza Yorkshire Terrier, West Highland White Terrier, Labrador Terrier, Caniche Toy y dos Cocker Spaniel. La edad media fue de 9,7 años (6-12 años). En tres de los casos, el motivo de la hospitalización fue cetoacidosis diabética, mientras que el resto fueron hospitalizados por pancreatitis, azotemia y curva de glucosa, respectivamente.

Toma de muestras

Se tomaron medidas pareadas mediante FreeStyle Libre y extracción de sangre en heparina para medición laboratorial a intervalos de 2-4 horas en función de las necesidades de cada caso. Las muestras de sangre fue-



Figura 3. Lector FreeStyle Libre.

ron centrifugadas y procesadas inmediatamente tras la extracción para la medición de la glucosa plasmática. Se realizó una medición mediante el sistema FGMS FreeStyle Libre en el momento en el que se extrajo cada muestra de sangre, obteniéndose un total de 52 muestras pareadas.

Se comparó los resultados de las mediciones con FGMS respecto al método de referencia.

Análisis de datos

Para determinar si la precisión del sistema FGMS es aceptable, se tomó como referencia los requerimientos establecidos en el reglamento ISO 15197:2013 aplicados a otros dispositivos portátiles de monitorización de la glucosa en Medicina Humana.

Este reglamento se basa en analizar los datos de glucosa obtenidos con el método de referencia y el glucómetro a evaluar mediante su representación en el gráfico de Bland-Altman y la cuadrícula de consenso de errores de L. J. Parkes. El gráfico de Bland-Altman representa el grado de diferencia entre las mediciones obtenidas con el método de referencia y FreeStyle Libre, de forma que en el eje x se representan los valores obtenidos mediante el análisis laboratorial frente al error absoluto para cada valor obtenido con FreeStyle Libre (eje y).

En la cuadrícula de consenso de errores diseñada por L. J. Parkes, se representan los valores de glucosa obtenidos mediante FreeStyle Libre (eje y) frente al valor de referencia (eje x) y las diferentes zonas representan la magnitud del riesgo derivado de la determinación: zona A: no interfiere en la acción clínica; zona B: interferencia en la acción clínica mínima o no significativa; zona C: interferencia en la acción clínica significativa; zona D: interferencia en la acción clínica con riesgo médico significativo.⁵

Se determinó la media, el máximo y el mínimo de cada caso. Se realizó análisis de regresión de Passing-Bablok y el coeficiente de correlación de Spearman. Mediante el gráfico de Bland-Altman se evaluó la diferencia entre las mediciones de glucosa de los dos métodos y, por último, se representaron los resultados sobre la cuadrícula de consenso de errores de Parkes.

Resultados

Facilidad de uso, tolerancia y efectos secundarios de la aplicación de FreeStyle Libre

Ninguno de los pacientes mostró signos de dolor en el momento de la implantación. Tampoco fueron detectados signos de prurito o incomodidad provocada por el sensor durante los días de monitorización. La retirada del sensor se realizó de forma sencilla y no dolorosa mediante tracción y en ningún caso se produjo

desprendimiento y/o retención del filamento sensor a nivel subcutáneo. Se observó leve eritema cutáneo al retirar el sensor en dos de los casos, que no requirieron tratamiento alguno. En ningún caso se apreciaron signos de hipersensibilidad o molestias significativas.

Correlación entre las mediciones de glucemia realizadas con FreeStyle Libre y el análisis laboratorial

Del total de las 52 muestras analizadas, un 1,92% (1/52) estaban en el rango de la hipoglucemia (<70 mg/dl), un 21,15% (11/52) en rango de normoglucemia (70-180 mg/dl) y un 76,92% (40/52) en rango de hiperglucemia (>180 mg/dl).

Existe un acuerdo significativo entre los dos métodos según la regresión de Passing-Bablok donde la pendiente es de 0,9427 (intervalo de confianza 95%: 0,8195 a 1,122) y la intercepción de 22,458 (intervalo confianza 95%: 14,4146 a 51,2663) (Fig. 4). El coeficiente de correlación de Spearman es de $r=0,896$ ($p<0,001$). Esto demuestra que ambos métodos son comparables entre sí.

Con la prueba de Bland-Altman, se observa que no hay una diferencia entre los dos métodos de tipo proporcional ($p=0,1$), y que existe una clara tendencia paralela en los cambios de glucemia (Fig. 5) con un buen acuerdo entre ambos sistemas (0,9427). Sin embargo, existe error aleatorio y una diferencia constante estadísticamente significativa entre los dos métodos en media \pm (15,31 \pm 43,84 mg/dl; $p=0,015$) (Fig. 5).

Sólo un 50% de las muestras se encuentran en $\pm 15\%$

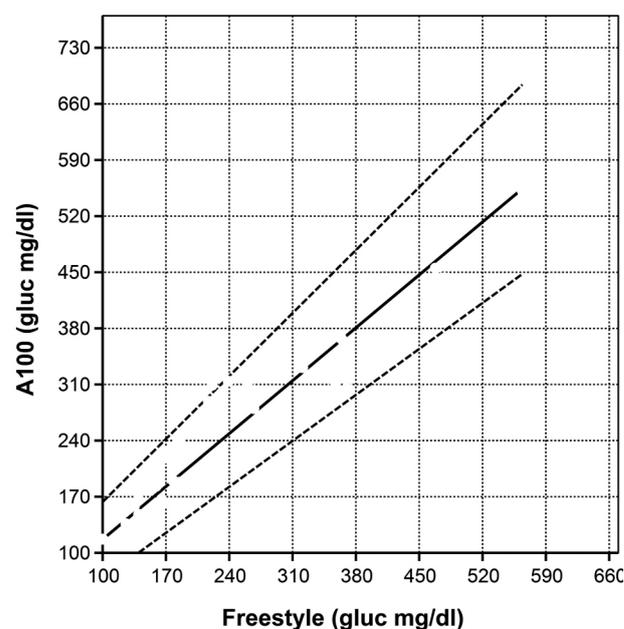


Figura 4. Regresión de Passing-Bablok entre la medición FreeStyle Libre y el método de referencia (Mindray BS200E). Con una correlación de $r=0,896$. La línea discontinua corresponde al intervalo de confianza del 95% de la recta.

con respecto al valor de referencia en el gráfico de Bland-Altman (Fig. 6). El 98% de las mediciones se sitúan entre las zonas A y B en la cuadrícula de consenso de errores (Fig. 7) (Tabla 1).

Utilidad para la monitorización constante de pacientes hospitalizados

FreeStyle Libre demostró ser una herramienta útil para la monitorización de la glucemia en los 6 pacien-

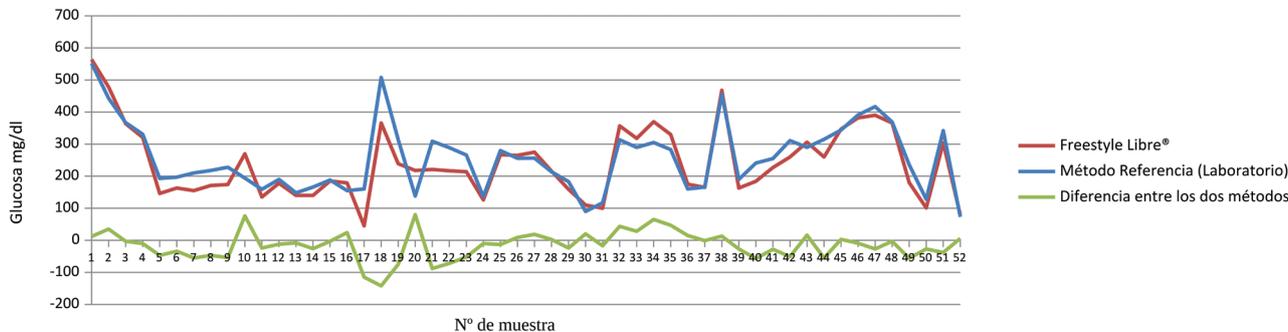


Figura 5. Representación de los resultados de glucosa en mg/dl obtenidos mediante FreeStyle Libre, el análisis laboratorial y la diferencia entre ambos.

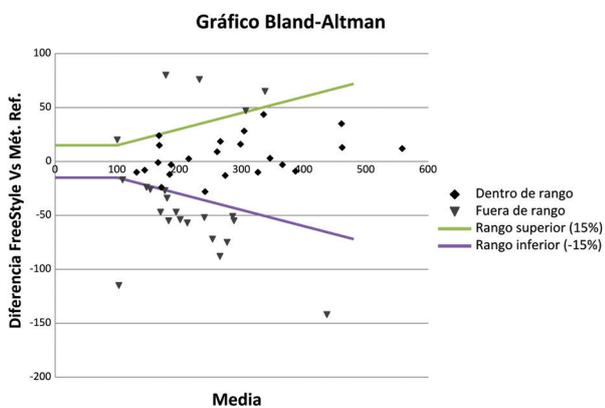


Figura 6. Prueba de Bland-Altman donde se observa un error aleatorio entre los dos métodos y una diferencia (FreeStyle-método de referencia) constante de $15,31 \pm 43,84$ mg/dl de medición de glucosa inferior con el método FreeStyle. La línea superior e inferior corresponde a la media $\pm 1,96$ DE.

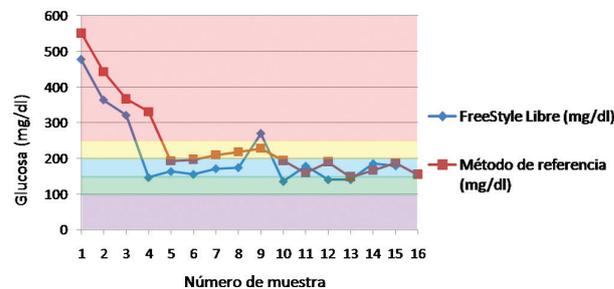


Figura 8. Representación de los valores de glucosa obtenidos mediante FGMS y el método de referencia de un Cocker Spaniel de 12 años de edad hospitalizado por pancreatitis y diabetes mellitus no controlada. El control de la glucemia se realizó mediante protocolo intravenoso de insulina rápida (actrapid®) en CRI (1,1 UI/kg/día en 250 ml de NaCl 0,9%). El ritmo de infusión de la CRI y la suplementación de la fluidoterapia con glucosa dependen de la glucemia del paciente que se divide en los siguientes rangos: glucosa > 250 mg/dl (sombreado rojo); glucosa de 200 a 250 mg/dl (amarillo); glucosa de 150 a 200 mg/dl (azul); glucosa de 100 a 150 mg/dl (verde) y glucosa < 100 mg/dl (morado).

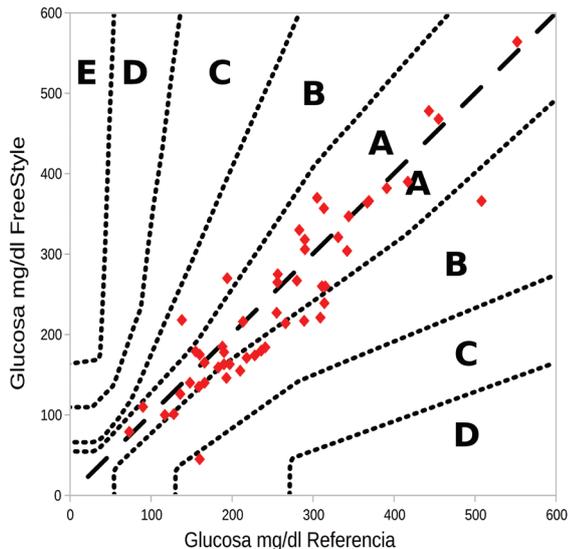


Figura 7. Cuadrícula de consenso de errores. En el eje x se representan en mg/dl los valores de glucosa obtenidos mediante el método de referencia y en el eje y los obtenidos mediante FreeStyle Libre. El 98% de las mediciones se encuentran entre las zonas A y B de la cuadrícula.

Tabla 1. Resultado cuadrícula consenso de errores

Zona	Nº total muestras	Porcentaje
A	33	63,46%
B	18	34,61%
C	1	1,92%
D	0	0%
E	0	0%
A+B	51	98,07%

tes hospitalizados, ya que permitió obtener medidas de glucosa comparables al análisis laboratorial de una forma sencilla, constante y mejor tolerada por los pacientes en términos de estrés y dolor (Fig. 8).

Discusión

El manejo de la diabetes en el perro y el gato puede llegar a ser un auténtico reto. Dentro de los múltiples factores que juegan un papel importante en el éxito/fracaso de la terapia con insulina (como pueden ser el tipo y duración de insulina empleada, las jeringas, el manejo dietético y el cumplimiento por parte del propietario), la monitorización de la glucemia de forma frecuente y fiable sigue siendo, en ocasiones, uno de los mayores obstáculos a la hora de tomar decisiones en el ajuste de la dosis. Un estudio puso de manifiesto una gran variabilidad entre curvas de glucosa realizadas en días consecutivos en pacientes diabéticos, a pesar de que se mantuvo la misma pauta de alimentación y dosis de insulina durante el estudio.^{6,7}

El estrés juega un papel importante a la hora de interpretar los niveles de glucemia, sobre todo en el caso de los gatos, de forma que el simple hecho de acudir al centro veterinario, unido a la manipulación y molestias por las extracciones de sangre, pueden alterar de forma significativa los niveles de glucosa.⁸

Se han realizado múltiples estudios que evalúan la precisión de diferentes glucómetros de humana en Medicina Veterinaria.^{9,10} En el artículo publicado por Brito-Casillas y colaboradores, los autores llegan a la conclusión de que ninguno de los siguientes dispositivos cumplen los criterios del reglamento ISO 15197:2013:9 *Accucheck Aviva Nano*, *FreeStyle Freedom Lite*, *Glucocarrd G+meter*, *Hemocure Glucosa 201*, *One Touch Ultra Easy*, *One Touch Verio Pro*, *One Touch Vita*, *Optium Xceed* y *Stat Strip Xpress Glucosa H.M.* Sin embargo, varios de estos dispositivos (*Aviva*, *FreeStyle Freedom* y *Optium* en sangre completa y *FreeStyle*, *Ultra* y *Verio* para glucosa plasmática) presentaron un error constante que puede ser corregido mediante la calibración del aparato.⁹

El uso de dispositivos FGMS en perros y gatos permitiría la monitorización de forma constante de la glucosa, lo que supone muchas ventajas.

En primer lugar, en el caso de animales hospitalizados que requieran monitorización constante de la glucemia (como en pacientes con cetoacidosis diabética, insulinoma o sepsis), reducir el número de extracciones de sangre y/o punciones disminuye el estrés y dolor del paciente asociado a la manipulación, lo que a su vez se traduce en un mayor confort del paciente y la preservación de las vías periféricas. Una medida llevada a cabo en muchos hospitales de referencia es la implantación de catéteres centrales (en vena yugular)

para realizar extracciones de sangre repetidas y eliminar la venopunción repetida. La implantación de estos catéteres requiere sedación. Sin embargo, *FreeStyle Libre* tiene la ventaja de no requerir sedación para su implantación, por lo que supondría mayor seguridad, sobre todo en pacientes inestables.

En este estudio, *FreeStyle Libre* demostró ser fácil de aplicar, bien tolerado por los paciente sin causar estrés, dolor o reacciones adversas, y permitió monitorizar de forma fiable a los pacientes, ya que se obtuvieron unos resultados aceptables para validar su uso, a pesar de no cumplir los criterios del reglamento ISO 15197:201.

Por último, el FGMS elimina el factor estrés asociado al hecho de acudir al centro veterinario y también permitiría que los propietarios realizasen curvas de glucosa, de una forma muy sencilla, en el domicilio y durante hasta 14 días. Aunque se necesitan más estudios en este contexto, es fácil pensar que la información obtenida de esta forma tendría un gran valor para el veterinario a la hora de ajustar la dosis y el tipo de insulina y, en la opinión de los autores, marcaría la diferencia en la detección y manejo de situaciones como la resistencia a la insulina y el efecto Somogy.

En tres de los casos incluidos en este estudio, se mantuvo el sensor aplicado en el paciente y se facilitó el lector *FreeStyle* para que los propietarios del perro midieran la glucemia durante los primeros días tras el alta. La información obtenida, junto con la evolución clínica y el examen del paciente el día de la revisión (de 4 a 7 días tras el alta), fue de gran utilidad para el manejo del caso. No obstante, no se obtuvieron muestras de referencia con las cuales comparar los resultados de glucemia obtenidos durante esos días, por lo que esta información debe interpretarse como algo anecdótico.

Las limitaciones de este estudio incluyen el bajo número de muestras obtenidas y su distribución heterogénea en los diferentes rangos de glucemia (un 76,92% de muestras hiperglucémicas, un 21,15% de muestras normoglucémicas y un 1,92% en el rango de la hipoglucemia) que dificulta la interpretación de los datos. Aun así, los resultados del análisis estadístico indican que existe un buen acuerdo entre los dos métodos estudiados.

Por otro lado, la heterogeneidad de los pacientes incluidos con diferentes patologías, alteraciones hematológicas y sometidos a diferentes tratamientos farmacológicos introduce una serie de variables de las que se desconoce el grado de interferencia con los resultados. En medicina humana sólo han sido descritas interferencias con 2 fármacos, ácido acetilsalicílico y ácido ascórbico, y únicamente si se superan las dosis terapéuticas de dichos fármacos.

Este estudio ha permitido valorar el uso de *FreeStyle*

Libre en pacientes hospitalizados y discutir otros usos potenciales de este sistema. Sin embargo, el número de pacientes y muestras obtenidos fueron insuficientes a la hora de realizar un análisis estadístico significativo para establecer la correlación de los resultados de glucemia con respecto al método de referencia.

Se requieren futuros estudios, con un mayor número de casos y en los que se incluya también la especie felina, para evaluar este método de evaluación de la glucemia de forma más representativa.

En conclusión, FreeStyle se plantea como una alternativa a otros métodos de medición de la glucosa prác-

tica, fácil de utilizar y bien tolerada por los pacientes, eliminando el factor estrés asociado a la extracción de muestras, que aporta mediciones comparables a las obtenidas mediante análisis laboratorial. La gran ventaja que supone frente a los otros métodos es poder realizar mediciones de glucosa de forma constante y durante un periodo de hasta 14 días consecutivos.

En opinión de los autores, la aplicación de este sistema tiene un gran potencial, ya que supone un gran avance en la monitorización de la glucosa en pequeños animales que va a permitir mejorar el ajuste de la dosis de insulina y, por lo tanto, el control de la enfermedad.

Fuente de financiación: privada.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Summary

In 2014, a novel flash glucose monitoring system called FreeStyle Libre was commercialized for human patients with diabetes mellitus. It allows for real-time glucose monitoring without the need for serial blood sampling. The aim of this article was to assess different aspects of its application in dogs: 1) the ease, tolerance and complications associated with the use and application of FreeStyle Libre; 2) the correlation between glucose readings measured with FGMS and the reference method (hexokinase); 3) the potential applications of this device, such as constant glucose monitoring in hospitalized patients and discussing other applications such as performing glucose curves for patients at home. The device was applied to six dogs diagnosed with diabetes mellitus that required hospitalization for different reasons, namely diabetic ketoacidosis ($n = 3$), pancreatitis ($n = 1$), renal failure ($n = 1$) and glucose curve ($n = 1$). Application of the device was painless and easy to perform without local reaction or adverse effects. Fifty-two paired samples were collected using both FreeStyle Libre and the reference method. Good correlation and accuracy of FreeStyle Libre readings were observed in relation to the reference method. FreeStyle Libre provides glucose measurements comparable to the ones obtained by laboratory analysis, in an easier and constant way and is better tolerated by patients in terms of pain and stress.

Bibliografía

1. <http://www.freestylelibre.es>. Acceso: mayo de 2016.
2. Corradini S, Pilosio B, Dondi F. et al. Accuracy of a Flash Glucose Monitoring System in Diabetic Dogs. *J Vet Intern Med* 2016; 30(4): 983-988.
3. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Therapeut.* 2015;17(11):787-94.
4. Ji L, Guo X, Guo L, Ren Q, Yu N, Zhang J. Multicenter Evaluation of the Performance and Usability of a Novel Glucose Monitoring System in Chinese Adults with Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11(2):290-295.
5. 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(8):1143-8.
6. Fleeman LM, Rand JS. Evaluation of day-to-day variability of serial blood glucose concentration curves in diabetic dogs. *J Am Vet Assoc* 2003;222(3):317-321.
7. Alt N, Kley S, Haessig M, Reusch CE. Day-to-day variability of blood glucose concentration curves generated at home in cats with diabetes mellitus. *J Am Vet Assoc* 2007;230(7):1011-1017.
8. Melián C, Pérez MD: Diabetes Mellitus Felina. Manual de Endocrinología de Pequeños Animales. Barcelona, Ed Multimédica. 2008; 214-221.
9. Brito-Casillas Y, Figueirinhas P, Wieber JC. et al. ISO-Based Assessment of Accuracy and Precision of Glucose Meters in Dogs. *J Vet Intern Med* 2014;28(5): 1405-1413.
10. Wiedmeyer CE and DeClue AE. Continuous Glucose Monitoring in Dogs and Cats. *J Vet Intern Med* 2008;22(1):2-8.