

ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación de la exactitud y la seguridad del sistema implantable de monitorización continua de glucosa Eversense de nueva generación de hasta 180 días de duración: Estudio PROMISE

Satish K. Garg, MD,¹ David Liljenquist, MD,² Bruce Bode, MD,³ Mark P. Christiansen, MD,⁴ Timothy S. Bailey, MD,^{5,i} Ronald L. Brazg, MD,⁶ Douglas S. Denham, DO,⁷ Anna R. Chang, MD,⁸ Halis Kaan Akturk, MD,^{1,ii} Andrew Dehennis, PhD,⁹ Katherine S. Tweden, PhD,^{9,iii} y Francine R. Kaufman, MD⁹

Resumen

Antecedentes: El uso de sistemas de monitorización continua de la glucosa (MCG) se está imponiendo rápidamente como tratamiento de referencia para los pacientes diabéticos que necesitan insulina. En el estudio PROMISE (NCT03808376) se evaluaron la exactitud y la seguridad del sistema implantable de MCG Eversense de nueva generación durante un máximo de 180 días.

Métodos: Se trató de un estudio prospectivo y multicéntrico en el que participaron 181 sujetos con diabetes en 8 centros de Estados Unidos. A todos los sujetos se les insertó un sensor primario. A noventa y seis sujetos se les insertó un segundo sensor, ya sea un sensor idéntico ya sea un sensor modificado (ácido borónico de sacrificio [SBA (sacrificial boronic acid)]), en el otro brazo (53 y 43 sujetos, respectivamente). La exactitud se evaluó comparando los valores de la MCG con los del analizador de la glucosa YSI 2300 (Yellow Springs Instrument [YSI]) durante 10 visitas clínicas (días 1-180). Se evaluaron las tasas de detección de acontecimientos confirmados, la estabilidad de la calibración, la supervivencia del sensor y los acontecimientos adversos graves (AAG).

Resultados: En el caso de los sensores primarios, el porcentaje de lecturas de MCG dentro del 20 %/20 % de los valores de YSI fue del 92,9 %; la diferencia media absoluta relativa (DMAR) global fue del 9,1 %. La tasa de detección de alertas confirmadas a 70 mg/dl fue del 93 % y a 180 mg/dl del 99 %. El porcentaje medio de tiempo para una calibración al día fue del 56 %. El sesenta y cinco por ciento de los sensores primarios sobrevivió hasta los 180 días. En el caso de los sensores de SBA, el porcentaje de lecturas de MCG dentro del 20 %/20 % de los valores de YSI fue del 93,9 %; la DMAR global fue del 8,5 %. La tasa de detección de alertas confirmadas a 70 mg/dl fue del 94 % y a 180 mg/dl del 99 %. El porcentaje medio de tiempo para una calibración al día fue del 63 %. El noventa por ciento de los sensores de SBA sobrevivió hasta los 180 días. No se notificó ningún AAG relacionado con el dispositivo o con el procedimiento de inserción/extracción.

Conclusión: Estos datos demuestran que el sistema de MCG de nueva generación de Eversense ha mantenido la exactitud y la seguridad hasta los 180 días, con una mejora del esquema de calibración y de la supervivencia, utilizando los sensores primarios o SBA.

Palabras clave: monitorización continua de la glucosa, sensor implantable, estudio PROMISE, Eversense.

¹Universidad de Colorado, Aurora, Colorado, EE. UU.

²Rocky Mountain Diabetes Center, Idaho Falls, Idaho, EE. UU.

³Atlanta Diabetes Associates, Atlanta, Georgia, EE. UU.

⁴Diablo Clinical Research, Walnut Creek, California, EE. UU.

⁵AMCR Institute, Escondido, California, EE. UU.

⁶Rainier Clinical Research Center, Renton, Washington, EE. UU.

⁷Clinical Trials of Texas, Inc., San Antonio, Texas, EE. UU.

⁸John Muir Health, Concord, California, EE. UU.

⁹Senseonics, Inc., Germantown, Maryland, EE. UU.

ⁱID ORCID (<https://orcid.org/0000-0003-4178-3462>).

ⁱⁱID ORCID (<https://orcid.org/0000-0003-4518-5179>).

ⁱⁱⁱID ORCID (<https://orcid.org/0000-0003-0942-4865>).

Introducción

LOS SISTEMAS DE MONITORIZACIÓN CONTINUA DE LA GLUCOSA (MCG) en tiempo real han demostrado ser herramientas útiles para reducir y/o mantener la hemoglobina A1c (HbA1c) y reducir el tiempo de hipoglucemia en las personas con diabetes, que reciben tratamiento con insulina¹⁻³. Los datos que proporciona la MCG son suficientes para que el usuario pueda tomar decisiones sobre el control de la diabetes en lo que respecta a la alimentación, la prevención y la corrección de la hipoglucemia y la hiperglucemia, y el ejercicio físico. Además, el análisis de los datos de la MCG en tiempo real permite a los pacientes y a sus proveedores de atención sanitaria analizar los patrones y las tendencias para modificar aspectos relativos al régimen de la diabetes, así como determinar si se están cumpliendo los objetivos establecidos para los niveles de glucosa, como el tiempo en el intervalo y el porcentaje de tiempo que se pasa por encima y por debajo del intervalo². Sin embargo, siguen existiendo barreras para el cumplimiento de la MCG, de modo que la adopción, aunque está aumentando, todavía no es óptima y el uso intermitente o la interrupción de la MCG sigue siendo un problema clínico⁴⁻⁶.

De los sistemas de MCG aprobados en la actualidad, solo el sistema de MCG Eversense es un sistema de MCG implantable a largo plazo autorizado para su uso hasta 90 días en EE. UU. y hasta 180 días en Europa⁷⁻⁹. El sensor Eversense, diseñado para su inserción en la parte superior del brazo, tal y como se ha descrito anteriormente⁸, pretende reducir la carga de tener que insertar repetidamente el sensor transcutáneo cada 7, 10 o 14 días, con el objetivo de mejorar el cumplimiento y la aceptación de la MCG por parte de un mayor número de pacientes tratados con insulina. En los ensayos clínicos, los tiempos de uso del sistema Eversense (transmisor sobre la piel que genera mediciones de glucosa) han superado el 95 %⁷⁻⁹ y en el análisis del mundo real posterior a las aprobaciones regulatorias, la mediana del tiempo de uso fue del 83 %¹⁰. Es importante destacar que ambos tiempos de uso superan el tiempo recomendado del 70 % para el control de la diabetes y el análisis de datos² y el tiempo sugerido del 80 % como criterio para entrar en los ensayos clínicos, que evalúan la eficacia de la MCG^{4,11,12}.

Son muchos los atributos exclusivos del sistema de MCG Eversense, más allá de su larga duración y de su inserción por parte de un profesional sanitario⁷⁻⁹. El sistema de MCG Eversense mide la glucosa cada 5 minutos mediante una metodología óptica basada en la fluorescencia y la información sobre la glucosa se envía directamente a una aplicación médica móvil (MMA [Mobile Medical Application]) en el teléfono inteligente. El sistema tiene una gran exactitud, con una diferencia media absoluta relativa (DMAR) del 8,5 %⁸. La vitamina C o el paracetamol no interfieren en las mediciones de glucosa, como suele ocurrir con algunos de los sistemas de MCG disponibles. El transmisor, colocado en la piel sobre el sensor, alimenta el sensor y calcula los valores de glucosa. El transmisor puede extraerse sin sacrificar el sensor, permite las alertas vibratorias en el cuerpo en caso de hipoglucemia e hiperglucemia y se mantiene en su lugar con un suave adhesivo a base de silicona asociado a bajas tasas de irritación de la piel⁷⁻¹⁰ ya que se sustituye cada 24 h.

El objetivo del estudio PROMISE era evaluar el sistema de nueva generación Eversense durante un máximo de 180 días en

sujetos con diabetes mayores de 18 años. Los datos se analizaron tras la finalización del estudio para evaluar las modificaciones del algoritmo, diseñadas principalmente para reducir el número de calibraciones necesarias durante la vida útil del sensor. Además, a un subconjunto de sujetos se les insertó un segundo sensor (sensor de ácido borónico de sacrificio [SBA]) con una modificación específica de la química del indicador de unión a la glucosa, diseñada para mejorar la vida útil reduciendo la oxidación, lo que puede limitar la eficacia y la duración de los sensores ópticos implantados.

Se ha demostrado previamente que los agentes que interfieren con el sensor original son (1) el manitol o el sorbitol administrados por vía intravenosa o los componentes administrados como solución de irrigación de la solución de diálisis peritoneal y (2) la clase de antibióticos tetraciclina¹³. Las sustancias pueden interferir con el sensor Eversense provocando un aumento de la señal de glucosa al unirse al hidrogel indicador de glucosa o al emitir luz dentro del rango espectral de funcionamiento del sensor, o las sustancias pueden reducir la señal al absorber la luz de excitación o al absorber o anular la fluorescencia del hidrogel.

La evaluación analítica *in vitro* del sensor primario en comparación con el sensor SBA demostró resultados comparables en cuanto a la señal de fluorescencia, la modulación de la glucosa y la unión a la glucosa (datos no mostrados). La comparabilidad de estos parámetros entre el sensor primario y el sensor SBA, combinada con el conocimiento de los mecanismos por los que las sustancias pueden interferir potencialmente con las mediciones de glucosa en el sensor Eversense basado en hidrogeles fluorescentes, llevó a los desarrolladores a concluir que los datos de interferencia recogidos previamente son adecuados para el sensor SBA. Específicamente, como no hubo ningún cambio en la molécula indicadora de unión a la glucosa, se dedujo que la cinética de unión con cualquier sustancia interferente no se vería afectada.

En este artículo se describen los resultados de rendimiento y seguridad del estudio PROMISE, incluyendo tanto el sensor primario Eversense con las sustancias químicas indicadoras estándar, como los sensores SBA modificados. Las evaluaciones de rendimiento incluyeron la valoración de la exactitud y la vida útil de las dos configuraciones de sensores.

Métodos

Diseño del estudio e inclusión de participantes

PROMISE (NCT03808376) fue un estudio prospectivo, multicéntrico, sin enmascaramiento y no aleatorizado en el que participaron sujetos con diabetes tipo 1 (DT1) y tipo 2 (DT2) en ocho centros de Estados Unidos. Se diseñó para evaluar la seguridad y la exactitud del sistema de MCG de nueva generación Eversense durante un máximo de 180 días. El estudio se realizó entre el 27 de diciembre de 2018 y el 8 de mayo de 2020, e incluyó tanto las visitas en la clínica como el uso del sistema en el domicilio.

Los sujetos eran elegibles para su participación si tenían 18 años o más y DT1 o DT2 con confirmación clínica durante al menos 1 año. Se excluyó de la participación a los sujetos si presentaban alguna de las siguientes circunstancias: antecedentes de hipoglucemia grave idiopática o cetoacidosis diabética por la que hubieran tenido que acudir a un servicio de

urgencias o hubieran tenido que ser hospitalizados en los 6 meses anteriores; una afección que complicara la colocación, el funcionamiento o la retirada del sensor; arteriopatía coronaria sintomática, angina inestable, infarto de miocardio o ictus en los 6 meses anteriores; hipertensión no controlada; hematocrito $<30\%$ o $>50\%$; lactancia o embarazo durante el estudio. El estudio se realizó de conformidad con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por comités éticos internos centralizados. Todos los participantes dieron su consentimiento informado tanto verbal como escrito.

Dispositivo del estudio

El sistema de MCG Eversense consiste en un sensor de glucosa cilíndrico, implantable y basado en fluorescencia (3,5 x 18,3 mm); un transmisor inteligente; y una MMA (aplicación) que muestra datos sobre la glucosa en tiempo real y funciona en un dispositivo móvil, que se ha descrito anteriormente^{8,9}.

Durante el estudio se evaluaron sensores modificados. Estos sensores presentaban un pequeño cambio en el hidrogel indicador de unión a la glucosa, consistente en la inclusión del monómero de ácido 4-vinilfenil borónico (VPBA [4-vinylphenyl boronic acid]). El VPBA actúa como un SBA que sirve de diana para las especies reactivas del oxígeno (ROS [reactive oxygen species]) y posteriormente protege la fracción de ácido borónico que participa en la reacción de unión a la glucosa utilizada para determinar los valores de glucosa intersticial.

A noventa y seis de los 181 sujetos se les insertaron dos sensores, y los usuarios no conocían los valores de glucosa de los sensores secundarios. Cincuenta y tres de los sensores secundarios insertados eran idénticos a los sensores primarios a efectos del análisis de la precisión, mientras que los otros 43 de los sensores secundarios eran sensores SBA. El análisis de los sensores primarios y de los sensores SBA utilizó un algoritmo de cálculo de la glucosa que evaluó los cambios en la sensibilidad de unión a la glucosa.

Procedimientos del estudio

La exactitud del sistema de MCG de nueva generación Eversense de 180 días se evaluó durante las visitas a la clínica comparando los valores de glucosa de la MCG y los valores de glucosa en plasma medidos tras la centrifugación de muestras de sangre completa recogidas en tubos que contenían ácido etilendiaminotetraacético a 8500 rpm, utilizando el analizador de glucosa de cabecera de Yellow Springs Instrument (YSI) (analizador de glucosa y lactato 2300 Stat Plus; Yellow Springs, OH). Las visitas del estudio tuvieron lugar para la selección inicial, la inserción del sensor (día 0) y las visitas de exactitud en los días 1, 7, o 14, 22, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 (también la retirada del sensor) para la toma de muestras de hasta 10 h. Las muestras se extrajeron cada 15 min, excepto cuando la glucosa de referencia era ≤ 70 o ≥ 300 mg/dl, en cuyo caso la toma de muestras se realizó cada 5 min. Se emparejó cada valor de glucosa de referencia con la correspondiente glucosa de la MCG obtenida en los 5 minutos siguientes a la extracción de sangre de referencia.

Para comprobar el rendimiento del sensor en todo el rango de notificación del dispositivo (40-400 mg/dl), se recopilaron datos en los rangos hipoglucémico e hiperglucémico haciendo que los sujetos elegibles que recibían insulina experimentaran

hipoglucemia o hiperglucemia en cada visita. Los niveles de glucosa de los sujetos se aumentaron artificialmente utilizando comidas mixtas con un 30 %-40 % de contenido de carbohidratos o se redujeron utilizando una dosis de insulina subcutánea basada en la sensibilidad a la insulina individualizada de cada participante bajo la estrecha supervisión del profesional.

En la visita de selección inicial, los investigadores obtuvieron los datos demográficos y la historia clínica de los participantes, y realizaron mediciones analíticas (a saber, HbA1c y hematocrito), una exploración física y un electrocardiograma. A las mujeres participantes se les hizo también una prueba de embarazo en orina. Profesionales que habían recibido formación (es decir, médicos, personal de enfermería o auxiliares médicos) insertaron los sensores en el brazo en la visita de inserción (día 0). En todas las visitas después de la selección inicial, los investigadores evaluaron los acontecimientos adversos graves (AAG) y los acontecimientos adversos (AA), los lugares de inserción del sensor, los niveles de hematocrito, el estado de embarazo y los cambios en la medicación. Los detalles del procedimiento de inserción del sensor se han descrito previamente⁸.

Se indicó al participante que comenzara la calibración 24 horas después de la inserción. Los transmisores se colocaron sobre los sensores y la vibración del transmisor, así como la aplicación del teléfono inteligente, indicaban a los participantes que realizaran la calibración. Para calibrar el sistema de MCG se utilizó CONTOUR Next One, el sistema de monitorización de la glucosa sanguínea (GS) (Ascensia Diabetes Care, NJ) y las tiras reactivas correspondientes. Los datos del medidor de la GS se descargaban en cada visita de seguimiento. Los participantes y los investigadores podían ver los valores de MCG, incluidas todas las alertas e indicaciones de la aplicación durante todo el estudio con el sensor primario; sin embargo, se indicó a todos los participantes que tomaran todas las decisiones sobre el tratamiento de la diabetes con arreglo a las normas asistenciales vigentes usando los datos del medidor de GS.

Durante el estudio, si la calibración se retrasaba 4 h después de haberse solicitado, el sistema dejaba de mostrar los valores de glucosa y, si se retrasaba 12 h, el sistema requería una reinicialización para mostrar los datos al usuario, lo que requería cuatro punciones en el dedo en 24 h. Hay que tener en cuenta que se pidió a los participantes en el estudio que realizaran una calibración dos veces al día durante el estudio. Los datos se volvieron a analizar tras la realización del estudio para determinar la frecuencia de calibración necesaria cada 24 h (una o dos calibraciones).

Los participantes mantuvieron su rutina de tratamiento de la diabetes en todas las visitas. Los niveles de HbA1c se obtuvieron en las visitas del día 90 y 180. Los sensores se extrajeron después de la visita del día 180 con el procedimiento descrito anteriormente⁸. Los participantes volvieron unos 10 días después de la extracción para realizar un seguimiento a fin de evaluar la curación de la zona de extracción.

Criterios de valoración del estudio

Exactitud. El rendimiento del dispositivo se evaluó principalmente en función de la comparación de las mediciones de glucosa del sensor con una medición de glucosa de YSI. Se calcularon la diferencia media y mediana

absoluta relativa (DMAR) y la concordancia del sistema para todas las mediciones emparejadas del sensor y de la referencia hasta ~180 días después de la inserción para los valores de glucosa de la MCG entre 40-400 mg/dl para las evaluaciones de exactitud. Se utilizó el porcentaje de lecturas del sensor entre 15 o 20 mg/dl para los valores de YSI >80 mg/dl y 15 % y 20 % para los valores de YSI >80 mg/dl para calcular todas las tasas de concordancia del 15 %/15 % y 20 %/20 %.

Tasas de alerta. Se calcularon las tasas de detección de acontecimientos confirmados y las tasas de alertas verdaderas para los acontecimientos hipoglucémicos e hiperglucémicos. Cuando se produjo un acontecimiento hipoglucémico (alerta baja de 60 y 70 mg/dl) o hiperglucémico (alerta alta de 180 y 240 mg/dl) con el valor de YSI de referencia, una detección de acontecimiento confirmada significó que la medición de la MCG o la medición de la MCG prevista alcanzó el umbral de alerta en un plazo de ± 15 min. Por el contrario, se produjo una alerta de umbral verdadero cuando una medición de la MCG o una medición de la MCG prevista alcanzó el umbral de alerta de hipoglucemia o hiperglucemia y al menos una medición de YSI de referencia en un plazo de ± 15 minutos también superó el mismo umbral de alerta.

Vida útil del sensor. Se utilizaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para describir la vida útil del sensor.

Estabilidad de la calibración. La concordancia entre las mediciones de la MCG y de YSI se evaluó en el periodo entre las entradas de calibración estratificando los datos de los pares emparejados en incrementos de 2 horas durante el periodo de 0 a 28 horas después de la calibración. La eficacia de utilizar uno o dos puntos de calibración al día se evaluó mediante la valoración del rendimiento del sistema de MCG durante el periodo entre puntos de calibración. Cuando la tasa de cambio de la sensibilidad de la señal del sensor mostró una estabilidad predecible durante un periodo de 24 horas, el sistema pasó a solicitar al usuario una calibración al día, a partir de la tercera semana de uso del sistema.

Precisión. De los 53 sujetos con sensores primarios y secundarios idénticos (dos sensores químicos primarios insertados), la precisión entre sensores se caracterizó basándose en las lecturas emparejadas del sistema de MCG de los sensores primarios y secundarios llevados simultáneamente. La imprecisión se midió mediante DAR emparejada (DARE) y el coeficiente de variación porcentual (CVP).

Seguridad. El criterio principal de valoración de la seguridad fue la tasa de AAG relacionados con el dispositivo o relacionados con el procedimiento de inserción/retirada del sensor durante todo el estudio, incluida la visita de retirada del sensor y de seguimiento final. Se evaluaron las incidencias de todos los AA relacionados con el procedimiento, relacionados con el dispositivo y de todos los AA independientemente de su relación durante todas las sesiones clínicas y en el uso domiciliario. Un monitor médico

independiente validó todos los AA notificados en relación con el dispositivo, los procedimientos de inserción/retirada del sensor y el procedimiento del estudio, que incluyó los producidos durante las pruebas de provocación de hiperglucemia e hipoglucemia. El investigador principal determinó la intensidad de los AA.

Análisis estadístico

Se realizaron análisis descriptivos para evaluar la exactitud del sistema de MCG a lo largo del tiempo y el rango de glucosa, la concurrencia de las lecturas del sistema en comparación con la referencia de YSI y el funcionamiento de las alertas. El porcentaje de pacientes que experimentaron al menos un AAG relacionado con el dispositivo o relacionado con el procedimiento de inserción/retirada durante la vida útil del sensor se determinó junto con el intervalo de confianza exacto del 95 % asociado. Se tabularon las incidencias de otros análisis de seguridad.

Resultados

Sujetos

Se incluyeron 208 sujetos, y se insertaron sensores en 181 sujetos; a 85 sujetos se les insertó un solo sensor y a 96 sujetos se les insertaron dos sensores, uno en cada brazo. Las razones para no proceder a la inserción del sensor estuvieron relacionadas con el fracaso de la selección en 25 sujetos y con la retirada de 2 sujetos después de la selección debido a la incapacidad de cumplir el programa de visitas del estudio. Ciento setenta sujetos (94 %) completaron el día 180. Diez sujetos se retiraron del estudio (5,5 %) después de la inserción del sensor (cuatro de estos sujetos se retiraron antes del día 90 y seis sujetos se retiraron antes del día 180). No se produjo ninguna retirada de sujetos por razones de seguridad. Las características iniciales de los participantes se presentan en la tabla 1.

Los resultados del sensor primario

Exactitud. Se recogió un total de 49 613 pares de mediciones de glucosa emparejadas. En la tabla 2 se muestran los datos globales de exactitud, así como los datos por rangos de glucosa. La DMAR global en el intervalo de glucosa de 40-400 mg/dl fue del 9,1 %. El porcentaje de lecturas del sensor en 15 %/15 % fue del 85,6 % y la tasa de concordancia del 20 %/ 20 % fue del 92,9 % durante el estudio (hasta 180 días).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS INICIALES DE LOS PARTICIPANTES

<i>Datos demográficos</i>	<i>Valor</i>
Sexo, <i>n</i> (%)	
Varón	85 (47,0)
Mujer	96 (53,0)
Edad (años) ^a	48,6 (14,9)
Mín., máx.	18, 77
Etnia, <i>n</i> (%)	
Hispanos	23 (12,7)
No hispanos	158 (87,3)
Raza, <i>n</i> (%)	
Blancos	163 (90,1)
Negros o afroamericanos	10 (5,5)
Asiáticos	4 (2,2)
Indios estadounidenses o nativos de Alaska	2 (1,1)
Nativos de Hawái u otros isleños del Pacífico	0 (0,0)
Identificación con más de una raza	2 (1,1)
Índice de masa corporal (kg/m ²) ^a	31,4 (7,2)
Mín., máx.	19,0; 61,0
Normal (<25 kg/m ²), <i>n</i> (%)	28 (15,5)
Sobrepeso (≥25 y <30), <i>n</i> (%)	53 (29,3)
Obesidad (≥30), <i>n</i> (%)	100 (55,3)
Antecedentes de diabetes	
Años desde el diagnóstico de la diabetes (años) ^a	22,0 (13,3)
Mín., máx.	1; 56
Tipo de diabetes, <i>n</i> (%)	
Tipo 1	126 (69,6)
Tipo 2	55 (30,4)
Tipo de tratamiento con insulina, <i>n</i> (%)	
Ninguno (solo medicamentos orales para la diabetes)	16 (8,8)
Múltiples inyecciones diarias	65 (35,9)
Bomba de infusión continua de insulina	92 (50,8)
Otros (solo basal o 1 inyección al día)	8 (4,4)
HbA1c (%) ^a	7,6 (1,3)
Mín., máx.	4,8; 12,6

^aMedia (DE).

HbA1c, hemoglobina A1c; DE. desviación estándar.

Los datos de exactitud a lo largo de la vida útil del sensor, desde el día 1 hasta el 180 después de la inserción, se indican en la tabla 3. La exactitud del sistema fue la más baja el primer día (80 % en 15 %/15 %) y mejoró a partir de entonces, de acuerdo con la tendencia observada en todos los sistemas de MCG.

Tasas de alerta. Las tasas de detección que confirman un acontecimiento hipoglucémico o hiperglucémico mostraron que la tasa de detección de acontecimientos confirmados en la configuración de alerta de 60 y 70 mg/dl fue del 87 % y el 93 %, respectivamente, y en 180 y 240 mg/dl fue del 99 % y el 98 %, respectivamente. La tasa de alerta real a 60 y 70 mg/dl fue del 68 % y 87 %, respectivamente, y a 180 y 240 mg/dl fue del 94 % y 92 %, respectivamente.

Vida útil del sensor. Como se muestra en la figura 1, el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para los sensores primarios, la probabilidad de supervivencia estimada del sensor fue del 98 % en el día 90, del 90 % en el día 120, del 74 % en

el día 150 y del 65 % en el día 180.

Estabilidad de la calibración. El análisis de la duración de la calibración mostró que una duración de la calibración entre 22 y 24 h tenía una concordancia 15 %/15 % del 83,2 % y una concordancia 20 %/20 % del 92,4 %. Con una duración de 24-26 h, la concordancia 15 %/15 % fue del 82,3 % y 20 %/20 % del 91,4 %. La evaluación de la estabilidad de la calibración del sensor primario mostró que la métrica del 15 %/15 % oscilaba entre el 87,5 % en las primeras 2 h después de la calibración y el 82,3 % a las 26 h después de la misma.

El sistema provocó una mediana de una calibración por día el 56 % de las veces después del día 21.

HbA1c. La HbA1c era del 7,6 % al inicio, del 7,2 % a los 90 días y del 7,3 % al día 180.

Análisis de precisión con los sensores primario y secundario con idéntica química. Se generaron pares coincidentes durante las sesiones en la clínica, que demostraron una correlación entre los dos sensores con una diferencia media SensorGlucosa1-SensorGlucosa2 (\pm desviación estándar) de 0,1 mg/dl (\pm 22,3 mg/dl). Además, la imprecisión se midió mediante la DARE y el CVP. Estos datos arrojaron una DARE del 10,1 % y un CVP del 7,1 %, demostrando una alta precisión.

Los resultados del sensor SBA

Sujetos. Un subgrupo de 43 sujetos inscritos de forma consecutiva en este estudio recibió el sensor SBA como sensor secundario. El subgrupo de SBA tenía una edad media de 48,5 años, un índice de masa corporal medio de 32 kg/m² y otros datos demográficos que coincidían con los de toda la cohorte.

TABLA 2. ACUERDO DEL SISTEMA DE MONITORIZACIÓN CONTINUA DE LA GLUCOSA CON LAS REFERENCIAS DE LOS INTERVALOS DE GLUCOSA DE YELLOW SPRINGS INSTRUMENT DURANTE 180 DÍAS: SENSOR PRIMARIO

<i>Intervalo de glucosa de YSI (mg/dl)</i>	<i>N.º de MCG emparejadas y puntos de referencia de YSI</i>	<i>Porcentaje medio 15%/15% de referencia</i>	<i>Porcentaje medio 20%/20% de referencia</i>	<i>DMAR^a (%)</i>	<i>Diferencia media absoluta relativa (%)</i>
Total	49 613	85,6	92,9	9,1	6,7
40–60	2281	83,2	89,4	9,4	7,0
61–80	5270	84,1	92,2	8,8	7,0
81–180	19 001	82,7	90,9	9,0	6,7
181–300	14 578	87,9	94,7	7,7	5,9
301–350	6862	90,6	96,5	7,1	5,9
351–400	1510	87,8	93,9	8,0	6,3

^aSe calculó la DAM (mg/dl) para valores de glucosa ≤ 80 mg/dl.

MCG, monitorización continua de la glucosa; DAM, diferencia absoluta media; DMAR, diferencia media absoluta relativa; YSI, Yellow Springs Instrument

Exactitud. La exactitud global de los 43 sensores SBA con 12 034 pares de glucosa emparejados se indica en la tabla 4. La DMAR global fue del 8,5 % para el sensor SBA a lo largo de 180 días, mientras que el análisis 15%/15 % fue del 87,3 % y el análisis 20%/20 % fue del 93,9 %.

En la tabla 5 se muestran los datos de los sensores SBA a lo largo de la vida útil del sensor, desde el día 1 hasta el 180. El rendimiento de exactitud más bajo fue el del día 1.

Tasas de alerta. Las tasas de detección que confirman un acontecimiento hipoglucémico o hiperglucémico mostraron que la tasa de detección de acontecimientos confirmados en la configuración de alerta de 60 y 70 mg/dl fue del 90 % y el 94 %, respectivamente, y en 180 y

240 mg/dl fue del 99 % y el 98 %, respectivamente. La tasa de alerta real a 60 y 70 mg/dl fue del 73 % y 84 %, respectivamente, y a 180 y 240 mg/dl fue del 93 % y 91 %, respectivamente.

Vida útil del sensor. En la figura 2 se muestra el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para los 43 sensores SBA. La supervivencia del sensor fue del 96 % en los días 30, 60, 90 y 120; del 94 % en el día 150; y del 90 % en el día 180.

Estabilidad de la calibración. El análisis de la duración de la calibración mostró que una duración de la calibración entre 22 y 24 h tenía una concordancia 15%/15 % del 89,7 % y una concordancia 20%/20 % del 96,2 %. Con una duración de 24-26 h, la concordancia 15%/15 % fue del 93,5 % y la del 20%/20 % del 98,2 %.

TABLA 3. PRECISIÓN DEL SISTEMA DE MONITORIZACIÓN CONTINUA DE LA GLUCOSA POR VISITA: SENSOR PRIMARIO

<i>Número de día</i>	<i>Número de MCG emparejadas y puntos de referencia de YSI</i>	<i>Porcentaje medio 15%/15% de referencia</i>	<i>Porcentaje medio 20%/20% de referencia</i>	<i>DMAR^a (%)</i>	<i>Diferencia media absoluta relativa (%)</i>
Día 1	5584	80,0	89,0	11,0	8,0
Día 7	2724	83,1	91,3	9,6	7,2
Día 14	2318	83,1	91,7	9,2	6,8
Día 22	6198	85,3	93,6	9,1	6,9
Día 30	6488	88,4	94,8	8,4	6,1
Día 60	6345	90,5	95,8	7,7	6,0
Día 90	6039	88,7	94,4	8,2	6,2
Día 120	5173	85,5	93,3	9,2	6,7
Día 150	4227	85,5	92,7	9,6	6,9
Día 180	4517	81,0	89,6	10,4	7,5

^aSe calculó la DAM (mg/dl) para valores de glucosa ≤ 80 mg/dl.

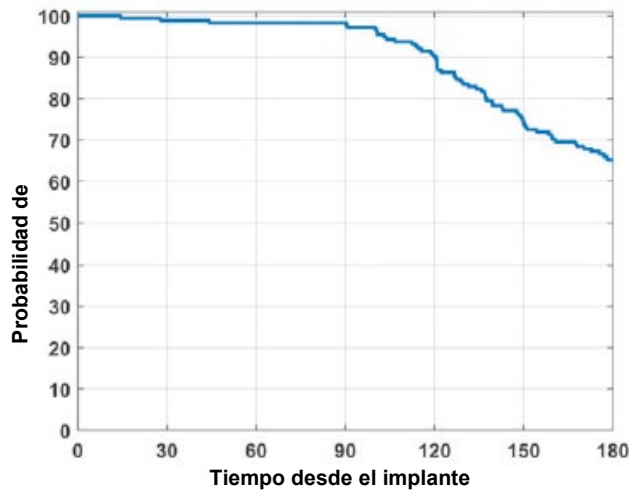


FIG. 1. El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para el sensor primario.

La evaluación de la estabilidad de la calibración del sensor SBA mostró que la métrica del 15%/15% oscilaba entre el 88,8% en las primeras 2 h después de la calibración y el 93,5% a las 26 h después de la misma.

El sistema del sensor SBA provocó una mediana de una calibración por día el 62% de las veces después del día 21.

Seguridad

No se produjeron AAG relacionados con el dispositivo o los procedimientos de inserción/extracción. No se produjeron AA imprevistos ni efectos adversos imprevistos del dispositivo. La mayoría de los AA relacionados con el procedimiento de inserción/extracción del dispositivo fue de gravedad leve y se resolvió poco después de la inserción o extracción del sensor.

En el grupo del sensor primario, 59 AA en 37 sujetos (20,4%, tabla suplementaria S1) se consideraron relacionados o posiblemente relacionados con el dispositivo o con el procedimiento de inserción/extracción hasta el día 180 y después de la extracción del sensor. Los AA relacionados más notificados fueron de naturaleza dermatológica (como irritación de la piel al parche adhesivo, atrofia cutánea, hipopigmentación e infección), afectando al 11,6% de los sujetos. Los siguientes AA más notificados fueron de naturaleza hematológica (como hematomas y hemorragias) y afectaron al 7,7% de los sujetos. Por último, el 3,9% de los sujetos experimentó AA relacionados clasificados

como de naturaleza neurológica (como el dolor). Todos los sensores primarios se retiraron en el primer intento en los 181 sujetos.

En los sujetos con el sensor SBA, 17 AA en 10 sujetos (23,3%) se consideraron relacionados o posiblemente relacionados con el dispositivo o con el procedimiento de inserción/extracción hasta el día 180 y después de la extracción del sensor. Los AA notificados con el sensor SBA fueron de naturaleza similar a los AA asociados con el sensor primario. No todos los sensores SBA se retiraron al final del periodo de 180 días, ya que 30 de los 43 sujetos otorgaron su consentimiento para participar en una fase de extensión de viabilidad de 365 días del protocolo. Los 13 sensores SBA se retiraron con éxito en el primer intento después de la visita del día 180.

En el conjunto del estudio, se realizaron 279 inserciones de sensores (85 sensores simples + 96 sensores dobles + 2 sustituciones), lo que supuso 558 procedimientos de inserción/extracción. Se observaron dos infecciones (una de ellas asociada a un sensor SBA) en el momento de la inserción o la extracción, lo que dio lugar a una tasa de infección de la incisión en el 1,1% de los sujetos o en el 0,36% del total de procedimientos de inserción y extracción realizados.

Discusión

Los objetivos principales del estudio PROMISE eran evaluar la exactitud y la seguridad del sistema de MCG de nueva generación Eversense durante un periodo de 180 días en los rangos de glucosa de 40-400 mg/dl. Las mediciones de eficacia de los sensores primarios en todos los sujetos, basadas en 49 613 pares emparejados, mostraron que el 85,6% de las lecturas de la MCG estaba dentro del 15%/15% de los valores de YSI y el 92,9% de las lecturas de la MCG estaba dentro del 20%/20% de los valores de YSI en todos los rangos de glucosa, incluyendo la hipoglucemia y la hiperglucemia. La DMAR observada durante el periodo de 180 días fue del 9,1%, con una diferencia absoluta media (DAM) en el rango de hipoglucemia del 9,4% para los niveles de glucosa de 40-60 mg/dl y del 8,8% para los valores de 61-80 mg/dl.

La detección de hipoglucemias (a 70 mg/dl) e hiperglucemias (a 180 mg/dl) con acontecimientos confirmados estuvo en el rango del 93%-99% y la medida de precisión (DARE) para el sensor primario y su equivalente idéntico fue del 10,1%. Estos resultados son similares o mejores que las mediciones de precisión de otros sistemas de MCG disponibles en el mercado¹⁴⁻¹⁶ y para una duración mucho mayor que la de cualquiera de estos otros dispositivos. En el subconjunto de sensores SBA, el 87,3% de las lecturas de la MCG estaba dentro del 15%/15% de los valores de YSI y el 93,9% de las lecturas de la MCG estaba dentro del 20%/20%. La DMAR fue del 8,5% en el rango de glucosa de 40-400 mg/dl durante los 180 días y la DAM fue inferior al 8% en el rango de hipoglucemia.

TABLA 4. ACUERDO DEL SISTEMA DE MONITORIZACIÓN CONTINUA DE LA GLUCOSA CON LAS REFERENCIAS DE LOS INTERVALOS DE GLUCOSA DE YELLOW SPRINGS INSTRUMENT DURANTE 180 DÍAS: SENSOR DE ÁCIDO BORÓNICO DE SACRIFICIO

Intervalo de glucosa de YSI (mg/dl)	N.º de MCG emparejadas y puntos de referencia de YSI	Porcentaje medio 15%/15% de referencia	Porcentaje medio 20%/20% de referencia	DMAR ^a (%)	Diferencia media absoluta relativa (%)
Total	12 034	87,3	93,9	8,5	6,4
40–60	592	92,6	96,5	7,5	6,0
61–80	1221	89,4	96,8	7,7	6,0
81–180	5067	84,6	92,0	8,6	6,7
181–300	3300	87,5	94,2	7,4	5,5
301–350	1457	90,6	95,9	6,9	5,3
351–400	372	94,1	97,0	6,4	4,7

^aSe calculó la DAM (mg/dl) para valores de glucosa ≤ 80 mg/dl.

TABLA 5. PRECISIÓN DEL SISTEMA DE MONITORIZACIÓN CONTINUA DE LA GLUCOSA POR VISITA: SENSOR DE ÁCIDO BORÓNICO DE SACRIFICIO

N.º de día	N.º de MCG emparejadas con YSI	Porcentaje medio 15%/15% de referencia	Porcentaje medio 20%/20% de referencia	DMAR ^a (%)	Diferencia media absoluta relativa (%)
Día 1	1203	78,6	87,4	11,2	9,3
Día 7	792	81,9	88,0	10,0	5,8
Día 14	404	87,4	95,0	7,4	4,9
Día 22	1436	88,9	95,7	8,4	6,5
Día 30	1523	85,8	93,4	8,2	5,9
Día 60	1365	87,9	94,2	8,6	6,7
Día 90	1418	93,1	97,1	7,0	5,7
Día 120	1195	89,2	96,1	8,4	6,5
Día 150	1285	84,0	91,9	8,8	6,5
Día 180	1413	93,1	98,0	7,4	6,3

^aSe calculó la DAM (mg/dl) para valores de glucosa ≤ 80 mg/dl.

Los resultados de los sensores SBA, aunque son similares a los de los sensores primarios, fueron mejores.

Para que un sensor fluorescente implantado a largo plazo sobreviva 180 días o más con la exactitud adecuada, es fundamental disminuir el impacto de la oxidación en la superficie de detección^{17,18}. Durante el desarrollo del sistema de MCG de Eversense, las pruebas clínicas in vivo demostraron que el elemento de reconocimiento de boronato se había oxidado como resultado de las ROS, en particular el peróxido de hidrógeno¹⁸. Esta respuesta inflamatoria natural al sensor provocó la desboronación de la molécula indicadora y afectó a la unión a la glucosa. Para contrarrestar ese efecto, se colocaron nanopartículas de platino metálico en la superficie porosa del hidrogel. En los sensores originales, esto tuvo un efecto protector sobre la señal del sensor, prolongando su vida útil hasta 3 meses. Sin embargo, las investigaciones en curso demostraron que la modificación de la superficie indicadora del hidrogel del sensor mediante la adición de VPBA podría ser más beneficiosa para reducir la oxidación del sensor por las ROS, como se hizo en los sensores SBA. Los 43 sensores SBA tuvieron una supervivencia media del 90 % y una DMAR del 8,5 %. Por lo tanto, la adición de SBA a la química del sensor aumentó la vida útil del mismo con una mayor exactitud y sin comprometer la seguridad.

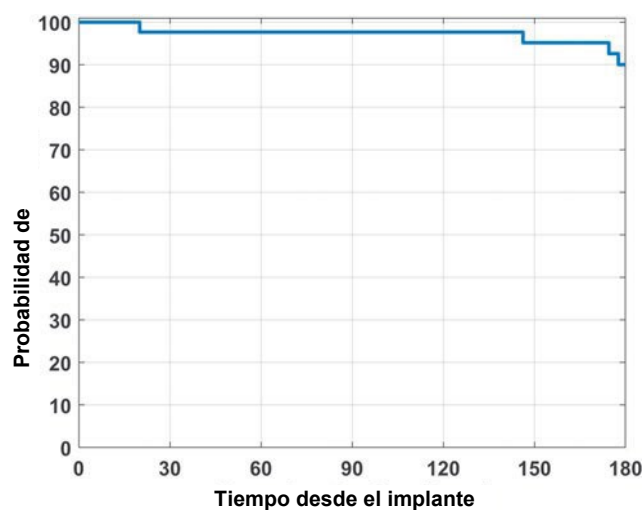


FIG. 2. El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para el sensor SBA. SBA, ácido borónico de sacrificio [sacrificial boronic acid].

Mientras que la calibración en fábrica podría ser posible para los sensores transcutáneos que duran hasta 2 semanas, un sensor implantable de larga duración que dura hasta 180 días, esencialmente 12 veces más, requiere calibración. El nuevo algoritmo de calibración empleado en el estudio PROMISE, que determina el cambio en la sensibilidad a partir de la oxidación del indicador, demostró que la frecuencia de calibración podría reducirse a una vez al día después del día 21 el 54 % del tiempo, lo que permitiría que el sistema de MCG de próxima generación de Eversense redujera la carga del uso de la MCG implantable. Con los sensores SBA, aumentó el porcentaje de tiempo con una calibración a casi dos tercios del tiempo.

No hubo ningún AA imprevisto ni ningún AA relacionado con el dispositivo o con el procedimiento de inserción/extracción en el conjunto del estudio. Como resultado, el estudio PROMISE proporcionó más pruebas de la seguridad del sistema de MCG Eversense 180, que se ha demostrado en otros estudios clínicos⁷⁻⁹ y en evaluaciones en la vida real^{10,19,20}. Muchos de los AA asociados al sistema de MCG Eversense 180, incluso con los sensores SBA, son comunes a todos los sistemas de MCG. Sin embargo, debido al requisito único de un procedimiento menor en la consulta para insertar y retirar el sensor, los AA relacionados con el procedimiento de inserción/extracción en el estudio PROMISE, incluso con el sensor SBA, fueron menores y similares a los observados en los estudios fundamentales de EE. UU. de 90 días^{8,9} y en los estudios de evaluación del actual sistema Eversense de la UE^{19,21}.

Los datos del estudio PROMISE respaldan el sistema de MCG de nueva generación Eversense, con una reducción de la calibración que permite introducir un único punto de calibración en aproximadamente la mitad de los días de uso del sistema. La MCG de nueva generación Eversense, que actualmente se encuentra en fase de evaluación por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA [Food and Drug Administration]), con sus numerosas características únicas, como su implantación por parte de un profesional sanitario, su larga duración, su transmisor extraíble con alertas vibratorias y su sujeción mediante un suave adhesivo a base de silicona, puede ser una opción en el futuro a la espera de la aprobación normativa para los pacientes que se prevé que se beneficien de la MCG en tiempo real.

Conclusión

El estudio PROMISE, en el que se evaluó el sistema de MCG implantable a largo plazo de nueva generación Eversense, demostró que tanto el sensor primario como el SBA eran seguros y precisos y duraban hasta 180 días. El sistema de MCG de nueva generación tiene un algoritmo de calibración mejorado que permite un único punto de calibración al día en aproximadamente la mitad de los días de uso del sistema.

Declaración de confirmación de la autoría

Todos los autores cumplen la definición de autoría definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer al equipo de Ciencia Clínica y Análisis de Datos de Senseonics por su arduo trabajo y dedicación a lo largo del estudio, así como a David He, MS, por

su apoyo bioestadístico. Por último, nuestro sincero agradecimiento a los participantes en el estudio por su disposición a participar en el mismo.

Declaración de conflictos de intereses de los autores

S.K.G. declara haber recibido honorarios como consultor de Medtronic, Novo Nordisk, Zealand, Lifescan, Roche y Lilly; y subvenciones de investigación a través de la Universidad de Colorado de Lilly, Novo Nordisk, Medtronic, Dexcom, T1D Exchange, Helmsley Trust, NIDDK y JDRF. D.L. declara haber recibido becas de investigación de Medtronic, Dexcom, Abbott, AbbVie, Provention Bio, San vita, Senseonics y TrialNet. B.B. declara haber recibido honorarios como consultor de Lexicon, Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, Xeris y Zealand; apoyo a la investigación de Abbott, BioProven, Dexcom, Diasome, Janssen, JDRF, Lexicon, Lilly/BI, MannKind, Medtronic, NIH, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi, Senseonics, Viacyte y Xeris; de Astra Zeneca, BI, Lilly, MannKind, Medtronic, Novo Nordisk y Sanofi; y participaciones en Aseko y Senseonics. M.P.C., en nombre de Diablo Clinical Research, declara haber recibido apoyo para la investigación de Abbott Diabetes Care, biolinq, Dexcom, Medtronic, SanVita, Senseonics, Abbott Point of Care, Ascensia, Novo Nordisk, Merck, Boehringer Ingelheim y Helixmith. T.S.B. declara haber recibido apoyo para la investigación de Abbott Diabetes, Abbott Rapid Diagnostics, Biolinq, Capillary Biomedical, Dexcom, Eli Lilly, Kowa, Lexicon, Livongo, Medtronic, Novo Nordisk, REMD, Sanofi, Sanvita, Senseonics, Viacyte, vTv Therapeutics y Zealand Pharma; y honorarios como consultor y conferenciante de Abbott, Lifescan, Medtronic, Novo, Sanofi, BD, Medtronic y Sanofi. R.L.B. ha recibido fondos para la investigación de Abbott, Ascensia, Medtronic, Novo, Lilly, Sanvita, Allergan y Senseonics. D.S.D. no declara nada. A.R.C. no declara nada. H.A. recibió becas de investigación a través de la Universidad de Colorado por parte de Senseonics, Dexcom, Eli Lilly, REMD Bio therapeutics, IM Therapeutics, Institute for the Advancement of Food and Nutrition Sciences y Mannkind; y honorarios de la American Diabetes Association para dar charlas y servicios de consultoría. A.D., K.S.T. y F.R.K. son empleados y accionistas de Senseonics.

Información sobre financiación

El estudio PROMISE fue financiado por Senseonics, Inc. en Germantown, MD.

Material complementario

Tabla S1 complementaria

Referencias bibliográficas

1. American Diabetes Association. American Diabetes Association standards of medical care in diabetes 2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl. 1):S85–S99.
2. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al.: Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019;42: 1593–1603.
3. Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al.: State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D exchange in 2016–2018. *Diabetes Technol Ther* 2019;21: 66–72.
4. Lind M, Polonsky W, Hirsch I, et al.: Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated with multiple daily injections—the GOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317:379–387.
5. Engler R, Routh TL, Lucisano JY.: Adoption barriers for continuous glucose monitoring and their potential reduction with a fully implanted system: results from patient preference surveys. *Clin Diabetes* 2018;36:50–58.
6. Shengsheng Y, Biju V, Li Z, et al.: Healthcare resource waste associated with patient nonadherence and early discontinuation of traditional continuous glucose monitoring in real-world settings: a multicountry analysis. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:420–427.
7. Kropff J, Choudhary P, Neupane S, et al.: Accuracy and longevity of an implantable continuous glucose sensor in the PRECISE study: a 180-day, prospective, multicenter, pivotal trial. *Diabetes Care* 2017;40:63–68.
8. Christiansen MP, Klaff LJ, Brazg R, et al.: A prospective multicenter evaluation of the accuracy of a novel implanted continuous glucose sensor: PRECISE II. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:197–206.
9. Christiansen MP, Klaff LJ, Bailey TS, et al.: A prospective multicenter evaluation of the accuracy and safety of an implanted continuous glucose sensor: the PRECISION study. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:231–237.
10. Sanchez P, Ghosh-Dastidar S, Tweden KS, et al.: Real world data from the first U.S. commercial users of an implantable continuous glucose sensor. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:677–681.
11. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et al.: Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections: the DIAMOND randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317: 371–378.
12. Slattery D, Choudhary P: Clinical use of continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2017;19:55–61.
13. Lorenz C, Sandoval W, Mortellaro M: Interference assessment of various endogenous and exogenous substances on the performance of the Eversense long-term implantable continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:344–352.
14. Dexcom G6 Continuous Glucose Monitoring System User's Manual. www.dexcom.com viewed (fecha de acceso: 3 de septiembre de 2021).
15. FreeStyle Libre 2 Flash Glucose Monitoring System User's Manual. www.freestyle.abbott.com (fecha de acceso: 3 de septiembre de 2021).
16. Guardian Connect System User Guide. www.medtronicdiabetes.com (fecha de acceso: 3 de septiembre de 2021).
17. Mortellaro M, DeHennis A: Performance characterization of an abiotic and fluorescent-based continuous glucose monitoring system in patients with type 1 diabetes. *Biosens Bioelectron* 2014;61:227–231.
18. Colvin AE, Jiang H: Increased in vivo stability and functional lifetime of an implantable glucose sensor through platinum catalysis. *J Biomed Mater Res* 2013;101A:1274–1282.
19. Deiss D, Irace C, Carlson G, et al.: Real-world safety of an implantable continuous glucose sensor over multiple cycles of use: a post-market registry study. *Diabetes Technol Ther* 2020;22:48–52.
20. Irace C, Cutruzzola A, Nuzzi A, et al.: Clinical use of a 180-day implantable sensor improves glycated haemoglobin and time in range in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:1056–1061.
21. Aronson R, Abitbol A, Tweden KS: First assessment of the performance of an implantable continuous glucose monitoring system through 180 days in a primarily adolescent population with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:1689–1694.

Dirección para correspondencia:

Katherine S. Tweden, PhD

Senseonics, Inc.

20451 Seneca Meadows Pkwy

Germantown, MD 20876

EE. UU.

Correo electrónico: katherine.tweden@senseonics.com

Satish K. Garg, MD

Editor en Jefe, Diabetes Tech. & Therap.

Profesor de Medicina y Pediatría Cátedras

con dotación Garg y Director del Programa para Adultos

Barbara Davis Center for Diabetes

Universidad de Colorado Denver

1775 Aurora Court, Room M20-1323 Aurora

CO 80045

EE. UU.

Correo electrónico: satish.garg@cuanschutz.edu