



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN –
IETSI
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE DISPOSITIVOS MÉDICOS Y EQUIPOS
BIOMÉDICOS



INFORME N° 047 "EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS SISTEMAS DE
INFUSIÓN CONTINUA DE INSULINA SUBCUTÁNEA (ICIS) CON
MONITOREO CONTINUO DE GLUCOSA (MCG) PARA PACIENTES
ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1"



Lima, 23 de mayo 2017

EQUIPO REDACTOR:

1. Dr. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Lic. Gloria Elizabeth Gutierrez Núñez - Sub Gerente de Sub Dirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos. IETSI-ESSALUD.
3. Dr. Javier Ponce Terashima – Médico – Consultor

CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al dispositivo médico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

LISTA DE ABREVIATURAS

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

DM1: Diabetes Mellitus tipo 1

DMIC: Diferencia Mínima de Importancia Clínica

ECA: Ensayo Controlado Aleatorizado

FDA: Food and Drug Administration

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation

HbA1c: hemoglobina glicosilada

IC: Intervalo de Confianza

ICIS: Infusión continua de insulina subcutánea

IDMI: inyecciones diarias múltiples de insulina

MCG: monitoreo continuo de glucosa

MGP: monitoreo de glucosa por el propio paciente

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

OMS: Organización Mundial de la Salud

PICO: Población, Intervención, Comparación, Desenlace (Outcome)

RR: Riesgo Relativo

STAR 3: Sensor-Augmented Pump Therapy for A1C Reduction 3



I. RESUMEN EJECUTIVO

La diabetes mellitus tipo 1 es causada por la ausencia de insulina como consecuencia de la destrucción de las células beta del páncreas, que son las encargadas de producir esta hormona. El pilar del tratamiento de la diabetes tipo 1 son las inyecciones de insulina, que consiste en, ya sea inyecciones diarias múltiples de insulina o infusión continua de insulina subcutánea con una bomba de insulina, pruebas frecuentes de glucosa en sangre, auto-ajuste de las dosis de insulina en respuesta a los niveles de glucosa en sangre, así como intervenciones en el estilo de vida, como dieta restringida y ciertos niveles actividad física.

La terapia de infusión continua de insulina subcutánea utiliza una bomba de insulina externa con un reservorio rellenable que distribuye insulina de manera continua a través de una cánula subcutánea. Los sistemas con sensor integrado combinan el monitoreo continuo de glucosa con infusión continua de insulina subcutánea. El sensor de glucosa es colocado debajo de la piel para medir continuamente los niveles de glucosa en el fluido intersticial. El monitoreo está diseñado para medir los niveles de glucosa intersticiales en intervalos de 5 a 10 minutos.

El presente documento resume la evidencia disponible encontrada a la fecha (mayo 2017) con respecto a la eficacia y seguridad de los sistemas de infusión continua de insulina subcutánea con monitoreo continuo de glucosa para pacientes adultos con Diabetes Mellitus tipo 1 comparado con las inyecciones diarias múltiples de insulina, en cuanto a respuesta clínica objetiva.

Se identificó evidencia limitada en cantidad y calidad. Los ensayos controlados aleatorizados incluidos en las evaluaciones de tecnologías y revisiones sistemáticas identificados fueron en su gran mayoría en un pequeño número de pacientes, de corta duración (de 3 a 12 meses) y poblaciones heterogéneas. El ensayo controlado aleatorizado de mayor tamaño de muestra fue el STAR 3, que incluyó 329 pacientes adultos con seguimiento de sólo 12 meses. El desenlace principal fue el cambio en HbA1c. El análisis estadístico utilizado padece de serias limitaciones reducen la confianza en los resultados. En los desenlaces clínicos de relevancia para el paciente, como la ocurrencia de episodios de hipoglicemia severa, no hubo diferencia significativa entre los sistemas integrados con sensor y las inyecciones diarias múltiples.

Las revisiones sistemáticas concuerdan en que la falta de ensayos controlados aleatorizados de buena calidad metodológica y de mayor duración impiden derivar conclusiones sobre el efecto a mediano y largo plazo de estas intervenciones, sobretodo teniendo en cuenta el impacto clínico de la naturaleza crónica de la diabetes mellitus. Desenlaces de alta relevancia clínica, como nefropatía diabética, retinopatía, neuropatía, y enfermedad cardiovascular, no han sido evaluados o reportados en ensayos controlados aleatorizados. Adicionalmente, otros desenlaces importantes para el paciente como calidad de vida, carga del tratamiento, costos del tratamiento, y variabilidad glicémica, deben ser reportados de manera consistente.

Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI no aprueba el uso de los sistemas integrados de infusión continua de insulina subcutánea con monitoreo continuo de glucosa para pacientes adultos con Diabetes Mellitus tipo 1.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

Esta evaluación de tecnología tuvo como objetivo obtener y analizar la mejor evidencia disponible respecto a la eficacia y seguridad de los sistemas de infusión continua de insulina subcutánea (ICIS) con monitoreo continuo de glucosa (MCG) para pacientes adultos con Diabetes Mellitus tipo 1 comparado con las inyecciones diarias múltiples de insulina (IDMI), en cuanto a respuesta clínica objetiva.

A partir de la documentación proveída y discutido con autoridades del IETSI, se formuló la siguiente pregunta PICO tentativa para la búsqueda de evidencias:

P	Pacientes adultos con Diabetes Mellitus tipo 1 controlada
I	Infusión continua de insulina subcutánea (ICIS) con monitoreo continuo de glucosa (MCG)
C	Inyecciones diarias múltiples de insulina (IDMI)
O	Calidad de vida relacionada a salud Episodios de hipoglicemia Hemoglobina glicosilada

B. GENERALIDADES

La diabetes mellitus tipo 1 es causada por la ausencia de insulina como consecuencia de la destrucción de las células beta del páncreas, que son las encargadas de producir esta hormona (1). La distribución de la edad de inicio es bimodal, siendo la primera durante la niñez temprana y la segunda en la adolescencia (2), y representa alrededor del 5-15% de todos los casos de diabetes. El rasgo característico de la diabetes es la hiperglicemia – nivel alto de glucosa en sangre. Los niveles óptimos de glucosa en sangre para la mayoría de las personas son de 4–7 mmol/l antes de las comidas, 6–10 mmol/l a la hora de dormir, y 5–15 mmol/l previo al ejercicio físico.

El pilar del tratamiento de la diabetes tipo 1 son las inyecciones de insulina. El estudio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)(3), así como otros estudios(4), han mostrado que el tratamiento intensivo de insulina orientado a controlar la glucosa en sangre reduce el riesgo de desarrollo de las complicaciones a largo plazo de la diabetes, como la enfermedad renal, neuropatía y la retinopatía

(3). La diabetes es una de las causas más comunes de ceguera e insuficiencia renal terminal(5,6).

El tratamiento intensivo con insulina es un paquete de tratamiento que consiste en, ya sea inyecciones diarias múltiples de insulina (IDMI) o infusión continua de insulina subcutánea (ICIS) con una bomba de insulina, pruebas frecuentes de glucosa en sangre, auto-ajuste de las dosis de insulina en respuesta a los niveles de glucosa en sangre, así como intervenciones en el estilo de vida, como dieta restringida y ciertos niveles actividad física.

Sin embargo, el control de la glucosa en sangre es limitado por la hipoglicemia iatrogénica (7), en particular en aquellos pacientes en terapia intensiva en quienes el riesgo de hipoglicemia está incrementado. La hipoglicemia se define como todos los episodios en que una concentración de glucosa en sangre anormalmente baja (con o sin síntomas), expone al paciente a daño (8). La morbilidad física de un episodio de hipoglicemia abarca desde síntomas molestos, como ansiedad, palpitaciones, temblor, sudoración, hambre, y parestesias, hasta discapacidad neurológica, incluyendo cambios conductuales, disfunción cognitiva, convulsiones, y coma. Déficits neurológicos focales ocurren ocasionalmente. A pesar de que la hipoglicemia puede causar daño cerebral permanente, lo más común es la recuperación completa (9).

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

La terapia de infusión continua de insulina subcutánea (ICIS) utiliza una bomba de insulina externa con un reservorio rellenable que distribuye insulina de manera continua a través de una cánula subcutánea. La bomba de insulina en el sistema distribuye continuamente insulina desde un reservorio de almacenaje a través de un set de infusión, que consiste en un tubo fino de plástico y una cánula que se coloca debajo de la piel. La bomba puede ser programada para que distribuya insulina a una velocidad basal a lo largo del día, con mayores velocidades de infusión desencadenados al presionar un botón en la bomba en los momentos de ingesta de comidas. La mayor velocidad de infusión puede ser en bolo (una dosis de insulina específica para las comidas) o dosis periódicas durante un periodo de tiempo. También puede distribuir a velocidades basales distintas en diferentes momentos del día y la noche. Las instrucciones de uso del fabricante establecen que el set de infusión y el reservorio deben ser reemplazados cada 2 a 3 días.

Los sistemas con sensor integrado combinan el monitoreo continuo de glucosa (MCG) con infusión continua de insulina subcutánea (ICIS + MCG). El sensor de glucosa es colocado debajo de la piel para medir continuamente los niveles de glucosa en el fluido intersticial (la capa fina de fluido entre los capilares sanguíneos y las células del cuerpo). El monitoreo está diseñado para medir continuamente los niveles de glucosa intersticiales (que en realidad es en intervalos de 5 a 10 minutos). Debido a que la glucosa se desplaza desde los capilares a los tejidos, hay una demora entre los niveles de glucosa capilar e intersticial de al menos 15 minutos, así que es necesario un mínimo de dos pruebas estándar de glucosa capilar al día para la calibración del sistema. Esta demora se incrementa cuando los niveles de glucosa

cambian rápidamente, así que, aunque las tendencias en glucosa intersticial son representativas de los cambios en glucosa en sangre, los valores absolutos de glucosa intersticial no siempre coinciden con los niveles de glucosa en sangre. Pruebas capilares de glucosa adicionales pueden ser necesarias para confirmar el valor mostrado en la bomba por el monitor continuo, antes de hacer ajustes a la terapia de insulina.

Complicaciones específicas de la ICIS incluyen reacciones y ocasionalmente infecciones en el sitio de la cánula, bloqueo del tubo y mal funcionamiento de la bomba. El impacto psicosocial de los sistemas integrados de ICIS + MCG es mixto, con resultados positivos respecto a un mayor control de la diabetes, pero también con impactos negativos resultado de falsas alarmas intrusivas y la carga adicional y visibilidad de la enfermedad (10,11). Otro problema reportado es que la posición al dormir puede ocasionar una falsa lectura baja de la glucosa, debido a compresión de los tejidos (12).

La terapia de ICIS también constituye costos adicionales para baterías, reservorios, sets de infusión, insulina, lancetas, y tiras de prueba de glucosa.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de literatura publicada sobre el sistema integrado de infusión continua de insulina subcutánea (ICIS) con monitoreo continuo de glucosa (MCG) en el tratamiento de pacientes adultos con Diabetes Mellitus tipo 1 en las bases de datos Medline, The Cochrane Library y Tripdatabase. Adicionalmente, se realizaron búsquedas en los portales web de entidades que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido, National Guideline of Clearinghouse (NGC).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos:

- Población: Pacientes adultos con Diabetes Mellitus tipo 1 controlada.
"diabetes mellitus type 1" OR "type 1 diabetes mellitus" OR "diabetes mellitus type i" OR "type i diabetes"
- Intervención: sistemas integrados de infusión continua de insulina subcutánea (ICIS) con monitoreo continuo de glucosa (MCG)


("continuous subcutaneous insulin infusion" OR "insulin pump") AND "continuous glucose monitoring"

- Comparación: inyecciones diarias múltiples de insulina (IDMI)


"multiple daily injections"

- Desenlace: Calidad de vida relacionada a salud, Episodios de hipoglucemia, Hemoglobina glicosilada

"health-related quality of life" OR "hypoglycemia" OR "hypoglycaemia" OR "glycated hemoglobin" OR "glycated haemoglobin" OR



Se decidió reformular la pregunta de búsqueda para hacerla más sensible y poder así encontrar toda la información relacionada a infusión continua de insulina subcutánea (ICIS) con monitoreo continuo de glucosa (MCG) en pacientes con DM1. La fórmula final prescindió de los términos de desenlace, de modo que se pudieron obtener más resultados. Se utilizaron filtros para tipos de estudio: clinical trial, randomized control trial, guideline, practice guideline, systematic review, meta-analysis, evaluation studies.



En Cochrane Library se buscaron revisiones sistemáticas Cochrane. Para el resto de fuentes se utilizaron estrategias de búsqueda más sensibles, mediante los términos "insulin pump" y "continuous subcutaneous insulin infusion". Los documentos obtenidos fueron tamizados en su totalidad.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La literatura encontrada se seleccionó en base a los siguientes criterios generados de la pregunta PICO:

1. Guías de Práctica Clínica
2. Revisiones sistemáticas y Meta-análisis
3. Ensayos controlados aleatorizados, en los que el grupo control reciba inyecciones diarias múltiples de insulina, y el grupo intervención reciba infusión continua de insulina subcutánea con monitoreo continuo de glucosa
4. Evaluaciones de tecnología

D. EXTRACCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA

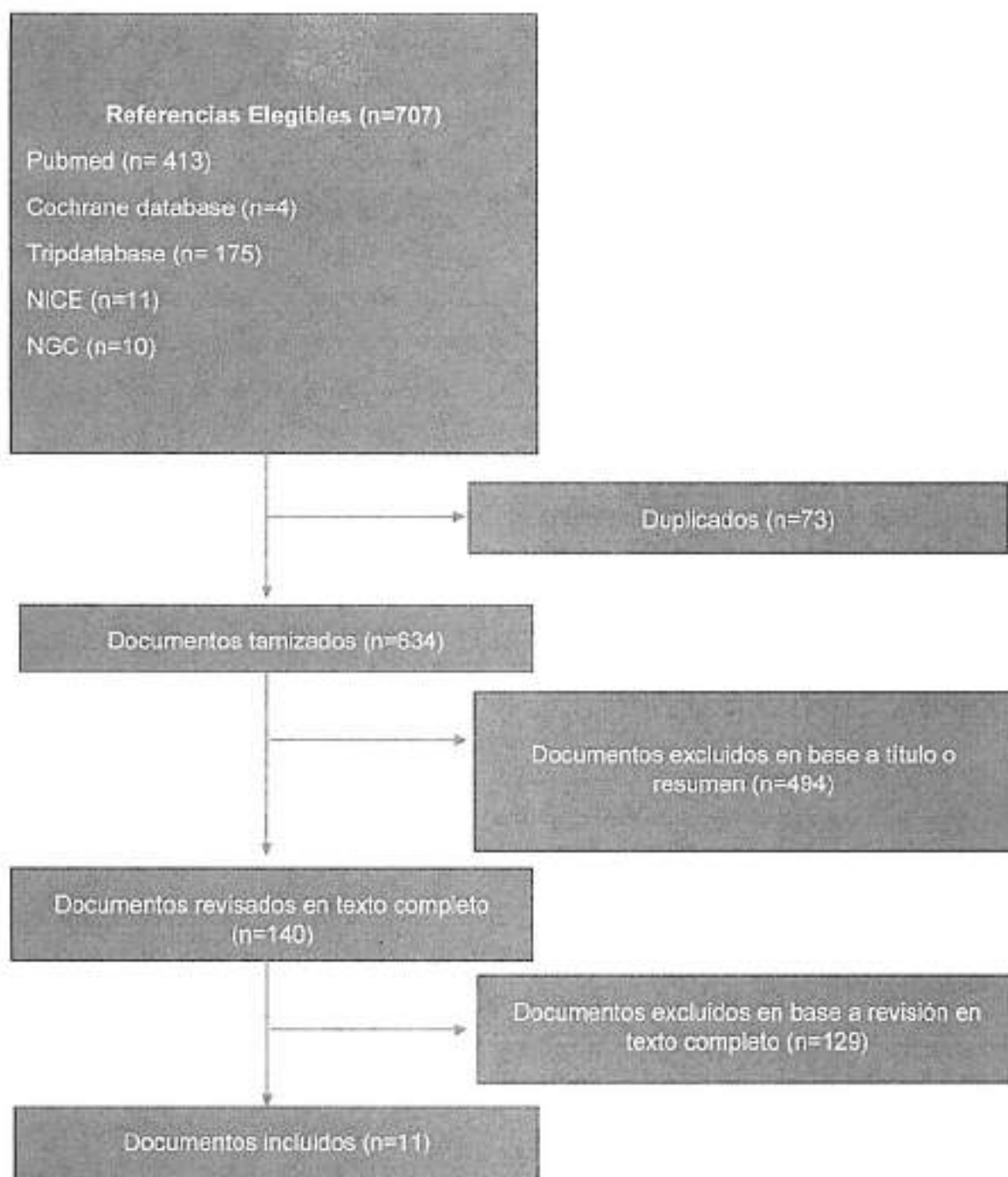
La búsqueda se enfocó en revisiones sistemáticas, meta-análisis, guías de práctica clínica, y ensayos controlados aleatorizados de fase 3.

La literatura encontrada fue inicialmente seleccionada según su relevancia a partir del título y resumen (en los casos en que haya estado disponible). Luego de esta primera etapa, los artículos seleccionados se revisaron a texto completo para determinar su elegibilidad final, evaluación y extracción de datos.

Los resultados de las búsquedas en cada base de datos y fuentes fueron consolidados en un gestor de referencias.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA




A. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Las guías de práctica clínica identificadas (13,14) habían sido incluidas y analizadas en otros documentos de esta evaluación de tecnología, por lo que se tratan y discuten en ellos.


B. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS

Riemsma, et al (2016). Integrated sensor-augmented pump therapy systems [the MiniMed(R) Paradigm Veo system and the Vibe and G4(R) PLATINUM CGM (continuous glucose monitoring) system] for managing blood glucose levels in type 1 diabetes: a systematic review and economic evaluation. Health technology assessment (Winchester, England). (15)



El objetivo general fue resumir la evidencia de la efectividad clínica y la costo-efectividad de los sistemas integrados de bomba de insulina para el manejo de las diabetes mellitus tipo 1 en adultos y niños. Se realizaron comparaciones entre sistemas ICIS + MCG y otras modalidades de tratamiento con insulina. Para propósitos de nuestra evaluación, nos remitiremos a describir y analizar los resultados de las comparaciones con IDMI + MGP (monitoreo de glucosa por el propio paciente).

Los desenlaces principales fueron los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c), la frecuencia de eventos hiperglicémicos y la frecuencia de eventos hipoglicémicos.



Los datos dicotómicos fueron analizados mediante el cálculo del Riesgo Relativo (RR) para cada ensayo usando el método de efectos fijos o efectos aleatorios de DerSimonian y Laird (16), y su correspondiente intervalo de confianza al 95%. Los datos continuos fueron analizados mediante el cálculo de Diferencia de medias ponderada entre grupos y su correspondiente intervalo de confianza al 95%. Si las desviaciones estándar y las medias no fueron determinables, fueron estimadas de los datos proveídos o usando un valor representativo de los otros estudios.

Se identificaron 4 estudios en adultos que compararon el sistema integrado ICIS + MCG con IDMI + MGP (17–20). Dos de ellos fueron ECAs pequeños (19,20) que reportaron resultados a los 3 meses, un ECA (18) a los 6 meses, y otro ECA más grande a los 12 meses (17).

A los 3 meses de seguimiento, un ECA (19) (n=16) mostró resultados significativos a favor de ICIS + MCG en el cambio en HbA1c, mientras que en el otro ECA no fue significativo (20) (n=27). No hubo diferencia significativa en episodios de hipoglicemia, cetoacidosis, o eventos adversos.

Para 6 meses de seguimiento, un ECA pequeño reportó resultados de 77 pacientes (18). Reportaron una diferencia significativa en cambio de HbA1c a favor de ICIS + MCG. No hubo diferencia significativa en el número de episodios de hipoglicemia e hiperglicemia.

El seguimiento de mayor duración fue sólo de 12 meses, y en un solo ensayo. Este ensayo fue calificado como de alto riesgo de sesgo en la revisión sistemática. El factor más problemático fue la falta de cegamiento de los evaluadores de los desenlaces.

Tampoco hubo cegamiento de los médicos tratantes (quienes reajustaban la terapia según la HbA1c medida) y los pacientes, aunque en este tipo de estudio sería bastante difícil realizarlo. Aún así, esto hace que los resultados puedan ser sesgados, en especial a favor de nuevas tecnologías.

Los autores concluyen que la base de la evidencia de la efectividad de los sistemas integrados ICIS + MCG es pobre, la calidad de los estudios es en general baja, y se comparan los tratamientos en un periodo limitado de tiempo. Los análisis de costo-efectividad evaluados indican que la terapia de IDMI + MGP es la opción más costo-efectiva.

Yeh, et al (2012). Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis (21)

Esta revisión sistemática evaluó si la terapia intensiva de insulina (ICIS vs IDMI) tiene un efecto diferencia en los desenlaces en adultos, adolescentes y niños con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, y si los desenlaces difieren según la estrategia de monitoreo de glucosa (monitoreo propio por el paciente versus monitoreo continuo de glucosa). Para el propósito de nuestra evaluación de tecnología, nos remitiremos a tratar lo concerniente a los sistemas integrados de ICIS + MCG versus IDMI + MGP en pacientes adultos con diabetes tipo 1.

Identificaron 4 estudios que evaluaron los sistemas integrados con sensor ICIS + MCG versus IDMI + MGP en niños y adultos con diabetes tipo 1 (17–20). Estos 4 estudios son los mismos incluidos en la revisión sistemática previamente descrita de Riemsma (15). Los 4 ECA usaron el MiniMed Paradigm REAL-Time Revel System (Medtronic, Northridge, California).

Cambio en HbA1c

El meta-análisis de los 4 ECAs mostró que el sistema ICIS + MCG disminuyó los niveles de HbA1c más que IDMI + MGP, con una diferencia de medias combinada entre grupos desde la línea de base de -0.68% (IC 95%, -0.81 a -0.54). De los 4 ECAs, el de Bergenstal dominó los resultados por ser mucho más grande que el resto (485 pacientes, comparado con 77 en el de Hermanides, 16 en Lee, y 28 en Peyrot & Rubin). Coincidentemente, el de mayor número de pacientes fue el que tuvo la menor diferencia de medias (Bergenstal, -0.60; Hermanides, -1.10; Lee, -0.97; Peyrot & Rubin, -0.70). Los autores del meta-análisis calificaron la fuerza de la evidencia como moderada, y riesgo de sesgo medio.

Hipoglicemia severa


Los 4 estudios reportaron la incidencia de hipoglicemia severa, pero usaron diferentes mediciones que impidieron el análisis combinado. En el ensayo STAR 3, publicado por Bergenstal (el más grande), la hipoglicemia severa ocurrió en una frecuencia similar en ambos grupos, sin diferencia significativa. La fuera de la evidencia fue calificada como moderada, el riesgo de sesgo como medio.

Calidad de vida

Sobre Calidad de Vida General, una publicación del ensayo STAR 3 encontró que no hubo diferencia en adultos, tanto en diferencias entre grupos como en la línea de base, usando el componente físico y componente mental del SF-36. (22). Este estudio fue calificado como de alto riesgo de sesgo, e insuficiente fuerza de evidencia.

C. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS


National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE (2016). Integrated sensor-augmented pump therapy systems for managing blood glucose levels in type 1 diabetes (the MiniMed Paradigm Veo system and the Vibe and G4 PLATINUM CGM system) | Diagnostics guidance [DG21](23)



El National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE, del Reino Unido, realizó una guía diagnóstica sobre los sistemas integrados de terapia de bomba de insulina más sensor de glucosa para el manejo de los niveles de glucosa en sangre en diabetes mellitus tipo 1. Esta guía se publicó en febrero de 2016.

El comité evaluador de NICE recomienda lo siguiente:

El sistema MiniMed Paradigm Veo es recomendado como opción para manejar los niveles de glucosa en personas con diabetes tipo 1 sólo si:

- 
- Tienen episodios de hipoglicemia discapacitante a pesar de manejo óptimo con infusión continua de glucosa subcutánea y
 - La compañía gestione la recolección, análisis y publicación de los datos en el uso del sistema MiniMed Paradigm Veo.

El sistema MiniMed Paradigm Veo debe ser usado bajo supervisión de un equipo multidisciplinario entrenado que tengan experiencia en la infusión continua de insulina subcutánea y monitoreo continuo de glucosa para el manejo de diabetes tipo 1 sólo si el paciente:

- acuerda usar el sensor por al menos el 70% del tiempo
- entiende cómo usarlo y es físicamente capaz de usar el sistema, y
- acuerda usar el sistema y tener un programa estructurado de educación sobre dieta, estilo de vida, y consejería.

El comité consideró que, a pesar de la limitada evidencia que sugiere que el sistema MiniMed Paradigm Veo pueda tener beneficios las tasas de hipoglicemia severa, la base general de la evidencia para apoyar su uso es débil. El comité concluyó que esta tecnología y sus sucesivas versiones podrían ofrecer beneficios sustanciales a los pacientes. Para ello, se necesita que se generen datos robustos que apoyen los beneficios que se proponen y su valor en costo.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2016). Insulin Pumps for Adults with Type 1 Diabetes: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness and Guidelines (24)

El objetivo de este reporte fue revisar la efectividad clínica, costo-efectividad, y guías de práctica clínica de las bombas de insulina para adultos con diabetes tipo 1. Este reporte fue una actualización del reporte de respuesta rápida: "Infusión continua de insulina subcutánea para Diabetes tipo 1: Efectividad Clínica, Costo-Efectividad, y Guías de práctica clínica", publicada en abril de 2015.

Ocho reportes fueron incluidos en la revisión, que incluyeron: 2 revisiones sistemáticas, 3 ECAs, 1 evaluación económica, y 2 guías de práctica clínica.

Se identificaron 2 revisiones sistemáticas y 3 ECA para la comparación entre ICIS y IDMI. El rango de duración de estudio de las cohortes incluidas fue de 36 a 40 semanas. La duración de los ensayos tuvo un rango de 12 a 52 semanas. Los ECA fueron de etiqueta abierta y diseño paralelo, con una duración de 24 semanas a un año.

Identificaron 2 guías de práctica clínica. Una de Canadá (Asociación Canadiense de Diabetes) (13) y otra de Estados Unidos (Departamento de Defensa y Sistema de Salud de Veteranos).

Estudios Clínicos

Las 2 revisiones sistemáticas (21,25) fueron consideradas de alta calidad. Una de las revisiones sistemáticas fue sobre población gestante, y la otra revisión sistemática fue la de Yeh, que fue discutida más arriba. Los tres ECA (22,26,27) fueron considerados de baja calidad. El método de aleatorización no fue descrito en uno (26), mientras que en los dos restantes no se aclaró el método de ocultación. Todos los ECAs fueron de etiqueta abierta, lo que pudo haber resultado en sesgos de tratamiento y de reporte hacia las nuevas tecnologías; en este caso, las bombas de insulina. Aunque las características de los pacientes en ambos grupos de tratamiento parecían estar balanceados según los datos reportados, ninguno de los ensayos manifestó explícitamente si las diferencias entre grupos estuvieron limitadas al tratamiento bajo investigación. Todos los ECAs reportaron desenlaces relevantes, tuvieron tasas de abandono menores al 15%, y usaron análisis de intención a tratar. Aunque fueron multicéntrico, ninguno de los ECA reportó si los resultados fueron comparables para todos los centros de estudio.

Los autores de esta evaluación calificaron al estudio de evaluación económica (28) como de alta calidad.

Nos enfocaremos en los resultados pertinentes a los sistemas integrados ICIS + MCG comparado con IDMI + MGP.

Cambio en HbA1c

La revisión sistemática de Yeh, et al (21), descrita más arriba, fue la fuente de información de esta evaluación para la comparación entre los sistemas ICIS + MCG y IDMI, en la que se encontró una disminución estadísticamente significativa de HbA1c a

favor de ICIS + MCG comparada con IDMI. Este hallazgo se deriva principalmente del estudio STAR 3, que se discute más adelante.

Los resultados de un ECA (27) también mostró una disminución estadísticamente significativa de HbA1c, aunque con una gran variabilidad en la reducción entre grupos (1.3 ± 1.0 vs $0.6 \pm 1.0\%$; $p = 0.013$). Adicionalmente, este ECA fue un estudio pequeño ($n=55$).

Hipoglicemia

No hubo diferencia en las tasas de hipoglicemia severa entre sistemas integrados ICIS + MCG comparado con IDMI + MGP (21,27) en adultos con DM1.

Hiperglicemia

No hubo diferencia en el tiempo en hiperglicemia entre ICIS e IDMI (21).

Calidad de vida

Un ECA (26) encontró que la satisfacción con el tratamiento favoreció a ICIS sobre IDMI medido con el Cuestionario de Satisfacción de Tratamiento de Diabetes, sin embargo, no se encontró diferencia en conciencia de hipoglicemia y miedo a hipoglicemia.

Los resultados de la revisión sistemática/meta-análisis (21) para Calidad de vida en sistemas integrados ICIS + MCG comparado con IDMI + MGP fueron no concluyentes debido a que la información fue obtenida de un solo estudio que fue calificado como de alto riesgo de sesgo y de insuficiente fuerza de evidencia.

Aumento de peso

No hubo diferencia en aumento de peso entre ICIS e IDMI en adultos con DM1 (21).

Cetoacidosis diabética

La cetoacidosis fue rara, y no hubo diferencia en el número de episodios entre grupos de tratamiento (22,25,27).

Cociente albúmina/creatinina en orina

En pacientes con historia de albuminuria, el sistema ICIS + MCG estuvo asociado a reducción del cociente albúmina/creatinina en orina, pero sin diferencia en la tasa de filtración glomerular (27). Luego de un año de tratamiento, el cambio promedio del cociente albúmina/creatinina en orina fue -13% (IC 95%, -39 a 22) para el sistema ICIS + MCG versus 30% (IC 95%, -12 a 92) para IDMI. El análisis realizado fue con un modelo lineal mixto, ajustando por diversas variables sin ofrecer justificación. El ajuste realizado posterior a la aleatorización puede llevar a un sobreajuste de los estimados y por lo tanto a resultados imprecisos en el desenlace principal.

El estudio tuvo otras limitaciones: recalculó su tamaño de muestra durante la ejecución del estudio a un número menor, modificó uno de sus criterios de inclusión durante la etapa de enrolamiento, tuvieron una alta proporción de rechazo durante el enrolamiento. Se debe considerar además que fue un estudio pequeño ($n=55$), lo que le añade incertidumbre a sus hallazgos. En los desenlaces más próximos a tener relevancia

clínica, como tasa de filtración glomerular, y cambios en presión arterial, no fueron distintos entre ambos grupos.

Estudios Económicos

La evaluación económica identificada (28) encontró que el sistema ICIS + MCG en adultos con diabetes tipo 1 no fue costo-efectivo comparado con IDMI + MGP.

Guías de Práctica Clínica

En cuanto a Guías de Práctica Clínica, la guía de la Asociación Canadiense de Diabetes (13) recomienda el uso de, ya sea IDMI o ICIS en adultos con DM1. La guía del Departamento de Defensa de los Estados Unidos no da recomendaciones sobre los sistemas integrados ICIS + MCG, probablemente por ser del 2010.

Esta ETS reporta que los ECAs incluidos en las revisiones sistemáticas incluidas en su evaluación fueron en su mayoría de baja calidad debido a una falta de un adecuado método ocultación y cegamiento de los evaluadores de desenlaces. Los desenlaces reportados por los pacientes también fueron propensos a sesgos debido a la naturaleza de los estudios de no poder cegar a los pacientes. Aún más, los estudios auspiciados por la industria deben ser interpretados con cautela debido a un potencial sesgo de financiamiento.

La Agencia Canadiense para las drogas y tecnologías en salud concluye que la efectividad clínica de la ICIS comparada con la de IDMI en pacientes adultos con diabetes tipo 1 permanece incierta. De acuerdo con esta evaluación, los sistemas integrados ICIS no parecen ser costo-efectivos comparados con IDMI. De acuerdo a las guías de práctica clínica, los objetivos de glucosa en adultos con diabetes tipo 1 puede alcanzarse tanto con IDMI como con ICIS.

D. ENSAYOS CLÍNICOS

No identificamos ECAs que reporten desenlaces de importancia clínica para el paciente como son los desenlaces microvasculares o macrovasculares a largo plazo.

Los ensayos clínicos identificados en nuestra búsqueda (17,18,22,27) fueron incluidos, analizados y discutidos en las evaluaciones de tecnología y/o revisiones sistemáticas descritas previamente. Las características generales de estos estudios se encuentran descritos en el anexo 1. A continuación, describimos y discutimos en mayor detalle el estudio Sensor-Augmented Pump Therapy for A1C Reduction (STAR) 3, que fue el principal ECA y el más grande.

Bergenstal, et al (2010). Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes.(17)

El estudio STAR 3 fue el ECA más grande. Los pacientes elegibles para el estudio fueron aquellos con diabetes tipo 1 de 7 a 70 años de edad, que hayan recibido tratamiento de inyecciones diarias múltiples que incluya análogos de insulina de acción larga durante los 3 meses previos, que tengan una HbA1c entre 7.4% y 9.5% y que hayan estado bajo el cuidado del investigador principal o un médico de referencia por al menos 6 meses. Adicionalmente los pacientes debían tener acceso a una computadora y con historia de

medición de glucosa de un promedio de 4 o más veces al día en los últimos 30 días. Los criterios de exclusión fueron el haber usado una bomba de insulina en los últimos 3 años, historia de al menos dos episodios de hipoglicemia severa en el año previo, uso de tratamiento farmacológico para diabetes distinto a insulina en los 3 meses previos, y embarazo o intención a quedar embarazada.

El desenlace principal fue el cambio en HbA1c desde la línea de base a 1 año. Las tasas de hipoglicemia severa fueron analizadas como desenlace secundario. El tamaño de muestra fue calculado para dar un poder de 90% para detectar una diferencia absoluta de 0.35% de HbA1c. Esto fue calculado para las dos poblaciones en conjunto (adultos y niños), de modo que el poder estadístico no fue estimado para cada subpoblación. Del total de 495 pacientes aleatorizados, hubo 10 pacientes sin datos de HbA1c, que fueron excluidos del análisis. Luego 4 fueron perdidos en el seguimiento, 32 descontinuaron o fueron retirados, y 6 no dieron resultados de HbA1c al año. No se especificó cuántos fueron adultos y cuántos niños.

Los análisis se realizaron en la población por intención a tratar, que la definieron como los pacientes que tuvieron al menos una medición de HbA1c luego de la aleatorización, usando la última observación realizada para la imputación de datos perdidos. La diferencia en el cambio de niveles de HbA1c fue analizada con el análisis de covarianza (ANCOVA) con tres variables categóricas (grupo de estudio, sitio investigativo combinado, y sexo) y cuatro variables continuas (edad, duración de diabetes, índice de masa corporal, y HbA1c de línea de base) como efectos fijos. El análisis estadístico apropiado en este caso sería una simple prueba de T de Student entre los valores de reducción de HbA1c de los grupos al final del tratamiento. Sin embargo, este análisis no ha sido utilizado en el estudio. Aún más, realizaron ajustes con distintas variables, que no fueron justificadas. El ajuste realizado posterior a la aleatorización puede llevar a un sobreajuste de los estimados y por lo tanto a resultados imprecisos en el desenlace principal. La proporción de pacientes que alcanzó el nivel de HbA1c objetivo fue analizada con el uso de modelo de regresión logística con dos variables categóricas (grupo de estudio y sexo), y las variables previamente mencionadas como efectos fijos. Nuevamente, para este desenlace se hicieron ajustes con diversas variables que no fueron justificadas. Estas limitaciones en conjunto reducen la confianza en los resultados de los dos desenlaces.

Las características basales fueron similares entre ambos grupos de intervención, excepto el peso, que fue mayor para el grupo IDMI + MGP. Esto reafirma que no hubo justificación para los ajustes realizados en el análisis estadístico. Si bien el peso fue distinto, esta variable no fue considerada para el ajuste (el índice de masa corporal, que sí fue incluido en el ajuste, no fue distinto entre los grupos).

La edad promedio en el grupo ICIS fue 32.2 ± 17.5 y en el grupo IDMI 31.5 ± 16.5 . La HbA1c basal promedio en ambos grupos fue $8.3\% \pm 0.5$ (desviación estándar). Al año, la HbA1c decreció a 7.5% (no se reportó desviación estándar) en el grupo ICIS, con una reducción absoluta de 0.8 ± 0.8 puntos porcentuales; en el grupo IDMI fue de 8.1% (tampoco se reportó desviación estándar), con una reducción absoluta de 0.2 ± 0.9 puntos porcentuales. La diferencia entre grupos fue de -0.6 puntos porcentuales (IC 95%, -0.7 a -0.4 ; $p < 0.001$). Se debe recordar que, adicionalmente a no reportar la desviación estándar para cada grupo, esta población comprendió adultos y niños, en quienes los resultados pueden diferir. Los autores también reportaron resultados para

dos subpoblaciones: adultos de 19 a 70 años de edad (n=329, 166 para ICIS y 163 para IDMI) y niños (de 7 a 18 años, n=156). Se debe considerar que el tamaño de muestra para estas dos subpoblaciones no fue calculado para el análisis estadístico.

En adultos, la HbA1c en la línea de base fue la misma en ambos grupos (8.3% \pm 0.5). La reducción absoluta en la HbA1c promedio fue de 1.0 \pm 0.7 puntos porcentuales en el grupo ICIS + MCG, y de 0.4 \pm 0.8 puntos porcentuales en el grupo IDMI + MGP, lo que muestra una gran variabilidad en cada grupo. La diferencia absoluta entre el grupo ICIS e IDMI fue de -0.6 puntos porcentuales (IC 95%, -0.8 a -0.4; p<0.001). El número de pacientes que alcanzó una HbA1c de 7% o menos fue 57 de 166 (34%) en el grupo ICIS + MCG, y 19 de 163 (12%) en el grupo IDMI + MGP (p<0.001). El peso incrementó en 2.4 kg en el grupo ICIS y 1.8 kg en el grupo IDMI. Esta diferencia no fue significativa (p=0.19). Las tasas de hipoglicemia severa y cetoacidosis diabética fueron similares en ambos grupos de intervención. Hubo dos hospitalizaciones en el grupo ICIS por celulitis relacionada infecciones en el sitio de inserción, y una muerte por paro cardíaco súbito en un paciente del grupo ICIS, que tenía historia de enfermedad cardiovascular.

Aunque la diferencia en el cambio en HbA1c resultó estadísticamente significativo, el análisis realizado no fue el apropiado. Como mencionamos más arriba, la decisión de realizar ajustes con diversas variables no fue justificada, lo que reduce la confianza en los hallazgos reportados. Adicionalmente, el cálculo de la muestra fue para una población que incluyó niños y adultos, restringiendo su aplicación al propósito de nuestra evaluación. Los otros desenlaces, que tienen más relevancia clínica para el paciente, como la incidencia de episodios de hipoglicemia severa y de cetoacidosis diabética, no fueron distintos entre ambos grupos. Todas estas limitaciones generan incertidumbre sobre los resultados encontrados en este estudio.

V. DISCUSIÓN

Nuestra evaluación de tecnología tuvo como objetivo obtener evidencia respecto a la eficacia y seguridad de los sistemas de infusión continua de insulina subcutánea (ICIS) con monitoreo continuo de glucosa (MCG) para pacientes adultos con Diabetes Mellitus tipo 1 comparado con las inyecciones diarias múltiples de insulina (IDMI) y monitoreo de glucosa por el propio paciente, en cuanto a respuesta clínica objetiva. Se identificó evidencia limitada en cantidad y calidad. Los ensayos controlados aleatorizados incluidos en las evaluaciones de tecnologías y revisiones sistemáticas identificados fueron en su gran mayoría en un pequeño número de pacientes, de corta duración (de 3 a 12 meses) y poblaciones heterogéneas. El ECA de mayor tamaño de muestra fue el STAR 3, que incluyó 329 pacientes adultos con seguimiento de 12 meses. El tamaño de muestra de este estudio fue calculado para una población mixta de adultos y niños, de modo que el poder estadístico no fue calculado para los adultos específicamente. Esto le resta poder al análisis, añade incertidumbre a los resultados, y restringe su aplicación al propósito de nuestra evaluación. Como en el resto de ECAs, el desenlace principal fue el cambio en HbA1c. La diferencia en el cambio de niveles de HbA1c fue analizada con el análisis de covarianza (ANCOVA) con tres variables categóricas y cuatro variables continuas como efectos fijos. La decisión de ajustar el análisis con estas variables no fue explicada ni justificada, sobre todo teniendo similares características de la población de los dos grupos. El análisis estadístico apropiado en este caso sería una simple prueba de T de Student entre los valores de reducción de HbA1c de los grupos al final del tratamiento. El desenlace de proporción de pacientes que alcanzó el nivel de HbA1c objetivo fue analizada con el uso de modelo de regresión logística con y las variables previamente mencionadas como efectos fijos. Nuevamente, para este desenlace se hicieron ajustes con diversas variables que no fueron justificadas. El ajuste realizado posterior a la aleatorización puede llevar a un sobreajuste de los estimados y por lo tanto a resultados imprecisos en ambos desenlaces. Estas limitaciones en conjunto reducen la confianza en los resultados.

A esto se debe sumar que no se puede asumir que los resultados encontrados se van a mantener después de los 12 meses, en particular en el mundo real fuera del contexto del control activo que se da en un ensayo clínico. En el STAR 3, sólo el 23% de los asignados al grupo intervención utilizó el sensor el 81-100% del tiempo. Se debe considerar además el alto costo de estas tecnologías y los requerimientos adicionales de su cuidado en comparación a las IDMI.

En los otros desenlaces de impacto clínico tangible para el paciente, como la ocurrencia de episodios de hipoglucemia severa, no hubo diferencia significativa entre ICIS + MCG y IDMI. La evidencia sobre calidad de vida general, medida por el instrumento SF-36 en sus componentes físico y mental, no mostró diferencias significativas entre ICIS comparado con IDMI en el STAR 3. Adicionalmente, la falta de cegamiento del paciente puede introducir sesgos, en particular cuando se trata de nuevas tecnologías. Si bien es cierto que no sería factible realizar un ensayo doble ciego para estas intervenciones, se podría realizar cegamiento del evaluador de desenlaces, que no fue el caso en los ECA identificados.

La falta de ECAs de buena calidad metodológica y de mayor duración impiden derivar conclusiones sobre el efecto a mediano y largo plazo de estas intervenciones, sobretudo

teniendo en cuenta el impacto clínico de la cronicidad de la diabetes mellitus. Desenlaces de alta relevancia clínica, como nefropatía diabética, retinopatía, neuropatía, y enfermedad cardiovascular, no han sido evaluados o reportados en ECAs. Adicionalmente, otros desenlaces importantes para el paciente como calidad de vida, carga del tratamiento, costos del tratamiento, y variabilidad glicémica, deben ser reportados de manera consistente en los ECAs.



VI. CONCLUSIONES

- A la fecha de esta evaluación, no se dispone de evidencia suficiente que sustente el uso de los sistemas integrados de infusión continua de insulina subcutánea con monitoreo continuo de glucosa para pacientes adultos con Diabetes Mellitus tipo 1 como una alternativa terapéutica más eficaz y segura que las inyecciones diarias múltiples de insulina.
- Considerando las principales evaluaciones de tecnología, la efectividad clínica de la ICIS comparada con la de IDMI en pacientes adultos con diabetes tipo 1 permanece incierta. Se necesita que se generen datos robustos que apoyen los beneficios que se proponen, para así informar concluyentemente sobre la eficacia y seguridad de su uso.
- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI no aprueba el uso de los sistemas integrados de infusión continua de insulina subcutánea con monitoreo continuo de glucosa para pacientes adultos con Diabetes Mellitus tipo 1.



VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1994 Nov 24;331(21):1428–36.
2. Felner EI, Klitz W, Ham M, Lazaro AM, Stastny P, Dupont B, et al. Genetic interaction among three genomic regions creates distinct contributions to early- and late-onset type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2005 Dec;6(4):213–20.
3. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Control and Complications Trial Research Group. J Pediatr*. 1994 Aug;125(2):177–88.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet Lond Engl*. 1998 Sep 12;352(9131):837–53.
5. Congdon NG, Friedman DS, Lietman T. Important Causes of Visual Impairment in the World Today. *JAMA*. 2003 Oct 15;290(15):2057–60.
6. Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis*. 1999 Nov 1;34(5):795–808.
7. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*. 2008 Dec;57(12):3169–76.
8. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013 May;36(5):1384–1395.
9. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Jun 1;26(6):1902–12.
10. Barnard KD, Lloyd CE, Skinner TC. Systematic literature review: quality of life associated with insulin pump use in Type 1 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2007 Jun;24(6):607–17.
11. Markowitz JT, Pratt K, Aggarwal J, Volkering LK, Laffel LMB. Psychosocial correlates of continuous glucose monitoring use in youth and adults with type 1 diabetes and parents of youth. *Diabetes Technol Ther*. 2012 Jun;14(6):523–6.
12. Choudhary P. Insulin Pump Therapy With Automated Insulin Suspension: Toward Freedom From Nocturnal Hypoglycemia. *JAMA*. 2013 Sep 25;310(12):1235–6.
13. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Introduction. *Can J Diabetes*. 2013 Apr;37 Suppl 1:S1-3.

14. National Institute for Health and Care Excellence. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. 2015 [cited 2017 Apr 23]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17>
15. Riemsma R, Corro Ramos I, Birnie R, Buyukkaramikli N, Armstrong N, Ryder S, et al. Integrated sensor-augmented pump therapy systems [the MiniMed(R) Paradigm Veo system and the Vibe and G4(R) PLATINUM CGM (continuous glucose monitoring) system] for managing blood glucose levels in type 1 diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2016 Feb;20(17):v-xxxi, 1-251.
16. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986 Sep;7(3):177-88.
17. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2010 Jul 22;363(4):311-20.
18. Hermanides J, Norgaard K, Bruttomesso D, Mathieu C, Frid A, Dayan CM, et al. Sensor-augmented pump therapy lowers HbA(1c) in suboptimally controlled Type 1 diabetes; a randomized controlled trial. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2011 Oct;28(10):1158-67.
19. Lee SW, Sweeney T, Clausen D, Kolbach C, Hassen A, Firek A, et al. Combined insulin pump therapy with real-time continuous glucose monitoring significantly improves glycemic control compared to multiple daily injection therapy in pump naive patients with type 1 diabetes; single center pilot study experience. *J Diabetes Sci Technol*. 2007 May;1(3):400-4.
20. Peyrot M, Rubin RR. Patient-reported outcomes for an integrated real-time continuous glucose monitoring/insulin pump system. *Diabetes Technol Ther*. 2009 Jan;11(1):57-62.
21. Yeh H-C, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012 Sep 4;157(5):336-47.
22. Rubin RR, Peyrot M, STAR 3 Study Group. Health-related quality of life and treatment satisfaction in the Sensor-Augmented Pump Therapy for A1C Reduction 3 (STAR 3) trial. *Diabetes Technol Ther*. 2012 Feb;14(2):143-51.
23. National Institute for Health and Care Excellence. Integrated sensor-augmented pump therapy systems for managing blood glucose levels in type 1 diabetes (the MiniMed Paradigm Veo system and the Vibe and G4 PLATINUM CGM system) | Diagnostics guidance [DG21] [Internet]. 2016 [cited 2017 Apr 26]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg21/chapter/1-Recommendations>
24. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Insulin Pumps for Adults with Type 1 Diabetes: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness and Guidelines. *Can Agency Drugs Technol Health - Rapid Rev [Internet]*. 2016 Jan; Available from: <https://www.cadth.ca/insulin-pumps-adults-type-1-diabetes-review-clinical-effectiveness-cost-effectiveness-and-guidelines>

25. Ranasinghe PD, Maruthur NM, Nicholson WK, Yeh H-C, Brown T, Suh Y, et al. Comparative effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion using insulin analogs and multiple daily injections in pregnant women with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Womens Health* 2002. 2015 Mar;24(3):237-49.
26. Little SA, Leelarathna L, Walkinshaw E, Tan HK, Chapple O, Lubina-Solomon A, et al. Recovery of hypoglycemia awareness in long-standing type 1 diabetes: a multicenter 2 x 2 factorial randomized controlled trial comparing insulin pump with multiple daily injections and continuous with conventional glucose self-monitoring (HypoCOMPASS). *Diabetes Care*. 2014 Aug;37(8):2114-22.
27. Rosenlund S, Hansen TW, Rossing P, Andersen S. Effect of Sensor-Augmented Pump Treatment Versus Multiple Daily Injections on Albuminuria: A 1-Year Randomized Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Nov;100(11):4181-8.
28. Kamble S, Schulman KA, Reed SD. Cost-effectiveness of sensor-augmented pump therapy in adults with type 1 diabetes in the United States. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2012 Aug;15(5):632-8.



IX. ANEXOS

Estudio	Población (rango de edad)	n	Edad promedio (DE)	HbA _{1c} promedio en línea de base, % (DE)	Criterio de inclusión para HbA _{1c} (%)	Uso previo de bomba	Seguimiento, meses	Riesgo de sesgo Cochrane Collaboration
Hermanides et al., 2011 (Eurythmics)	Adultos (18-65)	83	38 (11)	8.6 (0.9)	≥ 8.2	No	6	bajo
Lee et al., 2007	Adultos (NR)	16	NR	9 (0.9)	≥ 7.5	No	3.5	no claro
Peyrot and Rubin, 2009	Adultos (NR)	29	47 (13)	8.6 (1)	NR	NR	3.7	no claro
Bergental et al., 2010 (STAR-3)	Mixto (7-70)	495	32 (17)	8.3 (0.5)	7.4-9.5	No	12	alto
	Adultos (19-70)	329	41 (12)			No	12	
	Niños (7-18)	166	12 (3)			No	12	

