



Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS)

Título

Sensor transdérmico flash para monitoreo de glucosa

Autores

Santiago Hasdeu
Gabriela Carrasco
Guadalupe Montero

Fecha de realización

Diciembre de 2018

Fecha de última actualización

Conflictos de interés

No se presentaron. Se adjuntan declaraciones juradas.

Resumen ejecutivo

Tecnología: La tecnología evaluada es el sistema de monitoreo transdérmico flash de glucosa (FS), que mide los niveles de glucosa en el líquido intersticial en personas con diabetes. El aspecto innovador es medir los niveles de glucosa de un sensor aplicado a la piel como una alternativa a las pruebas rutinarias de monitoreo capilar (MC) mediante punción digital y puede producir un registro casi continuo de mediciones a las que se puede acceder con un lector. También puede indicar las tendencias del nivel de glucosa en el tiempo.

Indicaciones: Es una alternativa al control de rutina de la glucosa en sangre en personas con diabetes tipo 1 que se encuentran en tratamiento intensificado con insulina, sin embargo requiere también mediciones de glucosa en la sangre mediante punción digital.

Preguntas: ¿En pacientes con DM 1 pediátricos, el sensor transdérmico flash de glucosa es más eficaz y seguro que el monitoreo capilar?
¿Cuál es el costo e impacto presupuestario de incorporar el sensor transdérmico flash de glucosa para control y seguimiento en pacientes pediátricos con diabetes tipo 1?
¿Cuál es el potencial impacto en la equidad de la incorporación?

Búsqueda y análisis de la evidencia científica: Se realizó una búsqueda no sistemática de bibliografía científica priorizando la inclusión de revisiones sistemáticas y metaanálisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias e informes de seguridad, guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: La principal evidencia de la efectividad de FS es de dos grupos de ensayos controlados de moderada a baja calidad



metodológicas. El uso de FS por adultos con DM 1 bien controlada reduce tanto el tiempo en la hipoglucemia como la tasa de eventos hipoglucemiantes a los seis meses, pero no hay ensayos en población pediátrica que muestren estos datos. Para las personas con DM 1 bien controlada, el control glucémico medido por HbA1c no tiene diferencias estadísticamente significativas cuando se comparan ambos grupos.

En comparación con MC, el FS mejoró la satisfacción con el tratamiento pero no hubo diferencias estadísticamente significativas las puntuaciones de la Escala de Socorro (DDS) o la Calidad de vida de la diabetes (DQoL) a los seis meses.

Fuerza de las recomendaciones: débil a favor, nivel de evidencia bajo.

Contexto

La Diabetes es un problema de salud prevalente que representa una alta carga de enfermedad en nuestro país. Se asocia a mayor mortalidad, afectación de la calidad de vida, hospitalizaciones, pérdida de productividad laboral y costos sanitarios y sociales.

En Argentina no contamos con información precisa sobre la prevalencia poblacional de diabetes tipo 1. Según los datos de la Encuesta nacional de Factores de Riesgo, considerando solamente a aquellos que contestaron haberse medido la glucemia, la prevalencia de hiperglucemia fue del 11,9%, pero ajustado al total de población, sin considerar si hubo o no análisis previos, la prevalencia total fue de 8,5%. Esta encuesta mostró en sus últimos tres cortes una prevalencia en aumento de diabetes, sin discriminar tipo 1 de tipo 2. Por autoreporte el 12% de los adultos que reconocieron haberse realizado algún control de glucemia, y el 8,5% del total de encuestados era diabético en 2013 en Argentina. Información de Canadá muestra que aproximadamente un 10% de todos los pacientes con Diabetes podrían ser tipo 1.

En Neuquén en 2013 se encontraron 12% de adultos con diabetes. El PRODIANEU estima que en Neuquén un 7,5% de todos los diabéticos son tipo 1.

En Reino Unido la diabetes tipo 1 (DM1) se presenta con una prevalencia del 0,42% (NICE 2008), mientras que en Chile es de 78 casos por cada 100 mil habitantes.

La incidencia de diabetes tipo I en Argentina es de 9 cada 100.000 habitantes entre los 0-15 años, no presenta diferencias significativas entre varones y mujeres, pero sí varía de acuerdo con la edad. Entre los 5 y 14 años la incidencia de diabetes es, aproximadamente, 1,8 veces la incidencia de niños entre 0 a 4 años. La DM1 se manifiesta especialmente en el grupo de edad entre 0-15 años (niños y adolescentes) y en menor medida en el grupo de adolescentes y jóvenes de 15 a 30 años. Se estima en un 83% esta última incidencia con respecto a la incidencia entre 0-15 años.¹

La guías publicadas en el NICE para el diagnóstico y manejo de DM1 en pacientes menores a 18 años recomienda objetivos estrictos para el control de la glucosa en sangre para reducir los riesgos a largo plazo asociados con la enfermedad.² Sugieren en relación al **Monitoreo de glucosa en sangre:** Asesorar a los niños y jóvenes con diabetes tipo 1 y a sus familiares o cuidadores (según corresponda) para realizar rutinariamente al menos 5 pruebas de glucosa en sangre capilar por día, aconsejan que a menudo se necesitan pruebas más frecuentes (por ejemplo, con actividad física y durante una enfermedad intercurrente), y debe asegurarse que tengan suficientes tiras reactivas para esto. Se debe además ofrecer la opción de un equipo para controlar la glucosa en sangre capilar, de modo que puedan optimizar el control de la glucosa en respuesta al ajuste de la insulina, la dieta y el ejercicio, y explicar a los niños que los



niveles de glucosa en sangre deben interpretarse en el contexto del "niño completo", que incluye el entorno social, emocional y físico.²

Preguntas

- 1- ¿Es eficaz el monitoreo transdérmico de glucosa en pacientes DM1, comparado con el monitoreo capilar?
- 2- ¿Es seguro el monitoreo transdérmico de glucosa en pacientes DM1, comparado con el monitoreo capilar?
- 3- ¿Cuál es el costo por tratamiento y el potencial impacto presupuestario del seguimiento con monitoreo transdérmico de glucosa?
- 4- ¿Cuál es el potencial impacto en la equidad de la incorporación?

Descripción de la Tecnología:

El sensor transdérmico (Freestyle Libre®, Abbott Diabetes Care Inc.)(FS) es un sistema de monitoreo instantáneo de glucosa. Los valores de glucosa se informan solo cuando el usuario escanea el sensor pasando un lector o teléfono móvil cerca del mismo. El sistema tiene dos partes principales: un lector de mano y un sensor desechable que los pacientes usan en su cuerpo.

El sensor desechable tiene un filamento delgado y estéril (0,4 mm de ancho, insertado aproximadamente 5 mm debajo de la piel) unido a un disco pequeño (30 mm × 5 mm); el adhesivo de se usa para mantener el sensor en su lugar sobre la piel una vez que se aplica. El sensor es resistente al agua (hasta 1 m por hasta 30 minutos) y, por lo tanto, se puede usar mientras se baña, nada y hace ejercicio. El paciente aplica el sensor en la parte posterior del antebrazo y mide continuamente los niveles de glucosa en el líquido intersticial hasta por 14 días. El filamento extrae el líquido intersticial del músculo hacia el sensor, donde los niveles de glucosa se miden automáticamente cada minuto y se almacenan en intervalos de 15 minutos durante 8 horas. Los niveles de glucosa se pueden ver en cualquier momento al escanear el lector sobre el sensor. El sensor viene calibrado de fábrica, lo que significa que no requeriría ninguna calibración adicional con pinchazo en el dedo durante los 14 días de uso.

El lector es de mano, liviano, tiene una pantalla táctil en color retroiluminada, es reutilizable y tiene una batería recargable que se debe cargar cada siete días. También tiene medidores de glucosa en sangre y cetonas en sangre, que se pueden usar para analizar muestras de sangre mediante punción digital. Para escanear el sensor, el lector se sostiene de 1 cm a 4 cm por encima del sensor durante un segundo. Las lecturas se pueden tomar a través de la ropa. En cada exploración, el lector muestra los niveles actuales de glucosa, los niveles durante las 8 horas anteriores, y si los niveles de glucosa tienen una tendencia al alza o hacia abajo (y con qué rapidez). Para un total de 24 horas de datos, los usuarios deben escanear el sensor al menos una vez cada 8 horas.

El proveedor ha creado tres productos digitales para mejorar el valor de la plataforma, incluidas dos aplicaciones médicas móviles (*Freestyle LibreLink®* y *LibreLinkUp®*) y un sistema



de gestión de la diabetes en la nube (LibreView®). Como alternativa al uso del lector, el sensor se puede escanear con un dispositivo móvil capaz de comunicación de campo cercano (NFC) y en el que se ha instalado la aplicación complementaria. Es una alternativa opcional al lector pero los dos se pueden usar indistintamente. La aplicación LibreLink® se puede usar en teléfonos inteligentes (dispositivos móviles Android y iPhone) y tiene características similares al lector. LibreView® es un sistema gratuito de manejo de la diabetes basado en la nube que permite a los pacientes y profesionales de la salud (HCP) generar una serie de informes, que revelan tendencias y patrones en los niveles de glucosa que se pueden usar para tomar decisiones de tratamiento. LibreView® también puede compartir datos casi en tiempo real con la aplicación LibreLinkUp®, que permite a los cuidadores autorizados monitorear de forma remota la actividad de escaneo de sus cargos.

Freestyle Libre® tiene una licencia en el país para las siguientes indicaciones: Medición de los niveles de glucosa en el líquido intersticial en personas (4 años y mayores) con diabetes mellitus, incluidas las mujeres embarazadas. La indicación para niños (de 4 a 17 años de edad) está limitada a aquellos supervisados por un cuidador que tiene al menos 18 años de edad. El cuidador es responsable de administrar o ayudar al niño a administrar el sistema de monitoreo de glucosa flash y también de interpretar o ayudar al niño a interpretar las lecturas.

Está diseñado para reemplazar las pruebas de glucosa en sangre en el autocontrol de la diabetes con las siguientes excepciones: En momentos en que los niveles de glucosa cambian rápidamente, los niveles de glucosa intersticial medidos por el sensor y reportados como actuales **pueden no reflejar con precisión los niveles de glucosa en la sangre**. Cuando los niveles de glucosa descienden rápidamente, las lecturas de glucosa del sensor pueden ser más altas que los niveles de glucosa en sangre. A la inversa, cuando los niveles de glucosa aumentan rápidamente, las lecturas de glucosa del sensor pueden ser más bajas que los niveles de glucosa en sangre.

Bajo las siguientes circunstancias **debe usarse un medidor de glucosa en sangre para verificar las lecturas** de glucosa del sensor de sistema de monitoreo FS:

☑ Con el fin de confirmar la hipoglucemia o la hipoglucemia inminente según lo informado por el sensor.

☑ Si los síntomas no coinciden con la lectura del sistema de monitoreo de glucosa FS.

Este dispositivo tiene por el momento un solo fabricante en el mercado.

Tecnologías alternativas

Automonitoreo de glucosa con monitoreo capilar y tiras reactivas. Se requiere para los pacientes en tratamiento intensificado 5 controles capilares diarios.



Estrategia de Búsqueda

Se realizó una búsqueda en las bases de datos bibliográficas detalladas a continuación, en buscadores genéricos de Internet como google, Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Agencias nacionales e internacionales reguladoras de alimentos y medicamentos, las que se detallan más abajo.

Se realizó además una búsqueda del precio de la tecnología en el mercado y de la cobertura de la misma dentro de los siguientes sistemas de salud:

Subsector Público: Provincia de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Mendoza, Santa Fe, Rio Negro, Uruguay y Brasil, Ministerio de Desarrollo Social de la Nación

Subsector de Obras Sociales: ISSN (Neuquén), IAPOS (Santa Fé), SuperIntendencia de Servicios de Salud de la Nación. Se amplió la consulta a los nodos miembros de RedArets (Red Argentina Pública de ETS) y RedETSA (Red de ETS de las Américas).

Se utilizaron como criterios de inclusión textos en inglés, español o portugués a los que se pueda tener acceso a texto completo, publicados hasta el 18 de diciembre de 2018.

Se excluyeron textos en otro idioma, los que no se pudiera acceder a texto completo.

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas y metaanálisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias e informes de seguridad.



Sitio de búsqueda	Palabras Clave	Trabajos encontrados	Trabajos incluidos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión
TRIP DATA BASE/EXCELENCIA CLINICA	<i>"flash glucose monitoring"</i>	Revisiones sistemáticas 8 Resúmenes de evidencia 6 Guía clínica 24 Políticas 1 Key Primary research 4	1
COCHRANE DATA BASE	<i>flash glucose monitoring</i>	48	2
PUBMED	<i>flash glucose monitoring Filters activated: Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Pragmatic Clinical Trial, Systematic Reviews, Humans, Child: birth-18 years</i>	16	5
Epistemonikos	<i>flash glucose monitoring</i>	1	1

Se complementó la búsqueda en, CRD York y sitios especializados en informes de ETS, BRISA y GPC basadas en la evidencia.

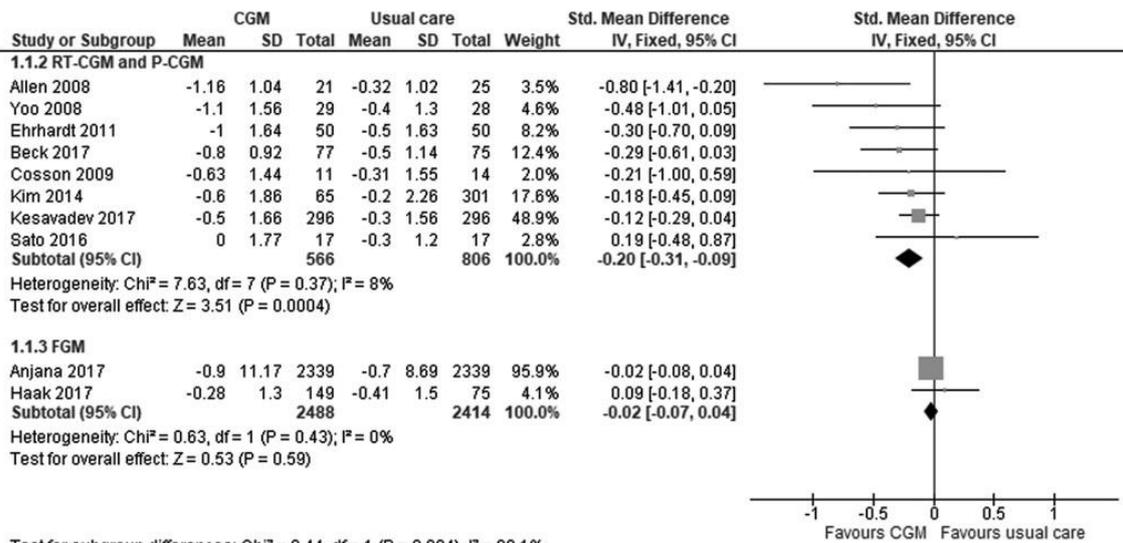
Resultados:

1- Eficacia

Evaluación global de la evidencia.

No se encontraron metaanálisis que evalúen el dispositivo en pacientes pediátricos tipo 1 a largo plazo.

Un metaanálisis publicado en el 2018 evalúa distintos dispositivos utilizados para el monitoreo continuo de la glucosa (CGM) en pacientes diabéticos tipo 2. La evidencia sobre la efectividad de CGM en los pacientes con diabetes tipo 2 es discutible. Realizaron búsquedas en todos los estudios de *Cochrane, Embase, PubMed y Web of Science* que informaron la efectividad de CGM en términos de HbA1c en adultos mayores de 18 años, con diabetes tipo 2, con cualquier esquema de tratamiento para la diabetes. Siete ensayos controlados aleatorios y tres estudios de cohorte, con 1384 pacientes con medición de glucosa en tiempo real (RT-CGM) y CGM profesional (P-CGM) y 4902 pacientes con sensor transdérmico de glucosa flash (FS) fueron incluidos. RT-CGM y P-CGM se asociaron con una reducción modesta pero estadísticamente significativa en HbA1c del 0.20% (IC 95% [IC] -0.31 a -0.09) comparado con el control. En el análisis de subgrupo **los pacientes diabéticos tipo 2 que usaron FS tuvieron una reducción no significativa de la HbA1c, a las 24 semanas, del 0,02% (IC del 95%: -0,07 a 0,04)** en comparación con el control. Los autores concluyen que debido a la evidencia insuficiente, es prematuro establecer conclusiones sobre la efectividad de la FG y consideran necesarios futuros ensayos multicéntricos que tengan acceso a la efectividad de la FG, así como a la seguridad y la rentabilidad.³



Test for subgroup differences: Chi² = 8.44, df = 1 (P = 0.004), I² = 88.1%
Funnel Plot Metaanálisis Park 2018

La base de evidencia actual de FS en pacientes tipo 1, se basa en el estudio de Bolinder et al del 2016 (IMPACT *study*). Un estudio prospectivo, no enmascarado, aleatorizado, sin intención de tratar. Se incorporaron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de DM 1 de 5 años o más, con un régimen de insulina durante al menos 3 meses antes de la entrada en el estudio, con concentración de HbA1c de 7.5% o inferior, autocontrol informado en sangre de forma regular (equivalente a ≥ 3 veces al día) durante 2 meses o más. **Es importante resaltar que en este estudio se excluyeron pacientes descompensados o sin un buen control metabólico.** Se asignaron al azar 120 participantes al grupo de intervención y 121 al grupo de control, y los resultados fueron evaluados en 119 y 120, respectivamente. El punto final primario de efectividad fue el tiempo en hipoglucemia (<70 mg / dL) medida en el día 14 y a los 6 meses. **El tiempo medio en hipoglucemia tuvo una diferencia entre grupos de -1.24 hs-día (SE 0 · 239; p < 0 · 0001) y fue significativo a los 14 días y a los 6 meses a favor de la intervención.** Los umbrales de hipoglucemia y el número de episodios totales fueron significativamente menores en el grupo de intervención en comparación con el control. No detectaron problemas de hipoglucemia o seguridad relacionados con el dispositivo. **No se observaron diferencias significativas en los valores de HbA1c al final del estudio, ni en el tiempo de hiperglucemias. No hubo diferencias en las dosis totales diarias de insulina o en la relación de insulina bolo / basal entre los grupos de estudio.** Se analizaron las puntuaciones de los cuestionarios DTSQ (DTSQ = Cuestionario de satisfacción con el tratamiento de la diabetes) y DQoL (cuestionario de calidad de vida de la diabetes), se analizaron por protocolo, sin intención de tratar. Las puntuaciones de satisfacción con el tratamiento DTSQ varían de -18 a 18; puntuaciones altas indican mucho más satisfactorio, conveniente, flexible, o que probablemente el paciente recomiende su tratamiento actual. Las puntuaciones de frecuencia en relación a la percepción de hipo o hiperglucemias (DTSQ) tienen un rango de -3 a 3; las puntuaciones altas indican mucho más frecuente. Los puntajes DQoL van de 1 a 5; puntuaciones altas indica insatisfacción, impacto frecuente, o preocupación frecuente. **La satisfacción total del tratamiento y la frecuencia percibida de la hiperglucemia fueron significativas en el grupo de intervención en comparación con el grupo control. Sin embargo no hubo diferencia en el puntaje de calidad de vida de diabetes (DTSQ): preocupación por la diabetes, comportamiento con miedo a la hipoglucemia y puntajes de preocupación social (ver figura 1).** En este ensayo ni los investigadores ni los pacientes estaban cegados a la intervención, pero esto sería muy difícil de lograr en la práctica para este tipo de dispositivo. Es un ensayo diseñado y financiado por los proveedores del dispositivo.⁴

Figura 1. Evaluación de calidad de vida en el ensayo de Bolinder 2016.

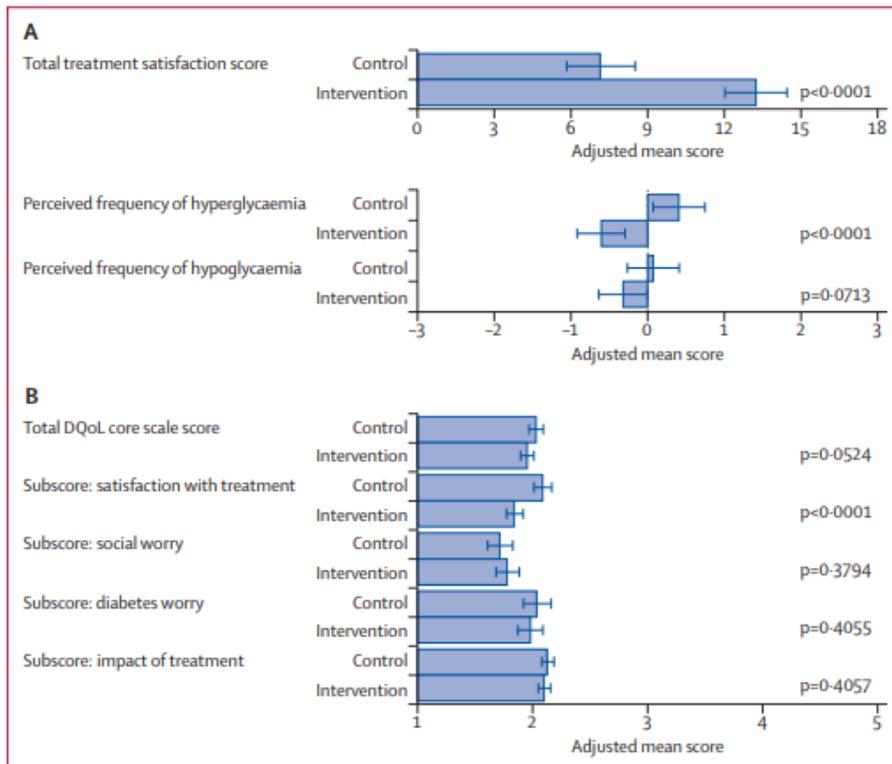


Figure 5: Scores from DTSQ (A) and DQoL (B) questionnaires

Data are presented for the full analysis set; for those for the per-protocol population please see appendix pp 10-13.

Error bars show 95% CIs. DTSQ treatment satisfaction scores range from -18 to 18; high scores indicate much more satisfied, convenient, flexible, or likely to recommend treatment now. DTSQ perceived frequency scores range from -3 to 3; high scores indicate much more of the time now. DQoL scores range from 1 to 5; high scores indicate dissatisfaction, frequent impact, or frequent worry. DQoL=Diabetes Quality of Life Questionnaire. DTSQ=Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire.

Se halló otro estudio publicado por Edge et al. Investiga el uso de FS durante 14 días, por lo que solo se informaron resultados a corto plazo. Este es un estudio prospectivo de una sola rama, multicéntrico que incluyó **niños y jóvenes de 4 a 17 años** de edad con DM tratados con inyecciones diarias múltiples (MDI) de insulina o infusión continua de insulina subcutánea (CSII), que se realizarán pruebas de glucemia al menos dos veces por día. Los participantes usaron el sensor durante hasta 14 días y se les pidió que realizaran cuatro pruebas de monitoreo capilar (MC) diariamente utilizando el puerto de tira del lector (tiras de prueba *FreeStyle Optium*), seguido de una medición del FS (datos enmascarados a los participantes) para permitir la comparación de los resultados entre el FS y MC. Durante la visita clínica final, se desenmascaró el dispositivo para que los sujetos experimentaran su funcionalidad completa, se eliminaron los sensores (y se inspeccionó el sitio para detectar cualquier reacción adversa). Se pidió a los participantes que mantuvieran su plan de autocontrol de la diabetes preexistente durante todo el estudio.

Ochenta y nueve participantes se inscribieron en el estudio, todos con DM1; El 50,6% eran hombres; El 56% usó CSII y el 44% usó MDI; la edad media fue de 10,4 años, con 24 participantes de 4 a 7 años, 39 de 8 a 12 años y 26 de 13 a 17 años. La duración de la diabetes fue de 4.0 ± 2.8 (0.3, 12.2) años y HbA1c fue de 60 ± 12 . Para la evaluación de la precisión del sensor frente a MC, hubo 5493 resultados emparejados de sensor-MC. En comparación con MC, el 83.8% de los resultados del sensor FS fueron clínicamente precisos y el 99.4% fue



clínicamente aceptable en una cuadrícula de error de consenso. Hubo buena aceptabilidad por parte del usuario. Hubo 5 de 89 eventos adversos leves o moderados relacionados con el sensor (alergia, ampollas, marcas rosadas, sangrado leve, eritema leve, picazón, edema). **Para los resultados pareados a concentraciones más bajas de glucosa la diferencia fue más significativa.** En algunos sistemas de sensores, existe un retraso entre los resultados, de modo que los resultados del sensor son mayores que los resultados de MC cuando la glucosa disminuye. Esta tendencia no fue evidente con el sistema FS. El sensor detectó hipoglucemia (cuando MC capilar <3.9 mmol / L) en el 70% (438/622) de las ocasiones, aumentando hasta el 84% cuando se incluyeron alertas pendientes (resultados del sensor dentro del 10% del umbral hipoglucémico). El sensor detectó hiperglucemia (cuando MC > 13.3 mmol / L) en el 85% de las ocasiones, aumentando a 94% cuando se incluyeron alertas pendientes (n = 999). Este estudio fue financiado por fabricante del dispositivo evaluado.⁵

Un estudio observacional de una sola rama financiado por el fabricante fue publicado en marzo de este año. El objetivo general fue investigar el uso de **FS en la práctica clínica de la vida real** en todo el mundo durante un período de 20 meses para establecer: el número de controles de glucosa y su patrón a lo largo del día, asociaciones entre la frecuencia de las pruebas de glucosa y los marcadores glucémicos, las posibles diferencias geográficas en los parámetros glucémicos y la evolución de los marcadores glucémicos durante el primer uso del sensor. Los usuarios realizaron una media de 16,3 exploraciones / día [mediana. La HbA1c estimada se reduce gradualmente desde 8.0% a 6.7% mg-dL a medida que la tasa de exploración aumentó (4.4 y 48.1 escaneos / día, respectivamente; $p < .001$). Simultáneamente, el tiempo de glucemia por debajo de 3.9, 3.1 y 2.5 mmol / L disminuyó en un 15%, 40% y 49%, respectivamente (todos $p < .001$). El tiempo de glucemia por encima de 10.0 mmol / L disminuyó de 10.4 a 5.7 h / día (44%, $p < .001$), mientras que el tiempo en el rango de euglucemia aumentó de 12.0 a 16.8 h / día (40%, $p < .001$). Estos patrones fueron consistentes en diferentes países.⁶

Massa et al llevaron adelante un ensayo para evaluar el rendimiento y usabilidad del FS en niños y adolescentes, de 4 a 18 años con DM1, en la práctica de la vida diaria. No tuvo participación de la industria en el diseño o la financiación. En general, las lecturas del sensor mostraron una buena correlación con los valores capilares y la satisfacción de los pacientes fue alta. Es importante resaltar que en este estudio no se utilizó el comparador de referencia para la FDA, porque el dispositivo no está disponible para su uso (*YSI 2300 STAT Analizador PLUS de glucosa y lactato L Instruments*), como método para la comparación aunque la mayoría de los medidores capilares (MC) se calibran usando este dispositivo como el estándar. Como resultado 2,626 lecturas de FS se emparejaron con los resultados del monitoreo capilar (MC). Las lecturas de FS estaban altamente correlacionadas con MC ($r = 0.926$, $p < 0.001$). El 80,3% de los pares de datos estaban en la zona A (=sin efecto sobre la acción clínica) y el 18,4% se encontraban en la zona B (=alterado. Acción clínica con poco o ningún efecto sobre el resultado clínico). Sin embargo los autores observan una gran variabilidad interindividual en los parámetros de precisión. Veintinueve de los pacientes (43.3%) reportaron problemas con el sensor, principalmente desprendimiento temprano del mismo. El cuestionario de usabilidad indicó altos niveles de satisfacción. Los autores concluyen que existe una correlación razonable entre las lecturas del FS y las MC en niños sin embargo existe una gran variabilidad interindividual. **El uso del sensor requiere una atención especial y plantean que hace falta más estudios en niños para documentar la precisión y seguridad de la en la población pediátrica.**⁷



Otro ensayo para evaluar la precisión clínica del FS en niños con diabetes tipo 1 se realizó en entornos del mundo real durante un campamento de verano. Los niños con diabetes tipo 1 (n = 79, de 8 a 18 años) fueron provistos del FS por 12 días. En los días 3, 7 y 11 del estudio, se sometieron a pruebas de glucosa supervisadas en 8 momentos distintos. La glucemia se estimó mediante el uso de FS y se midió con un glucómetro personal dentro de un período de 2 min. Se registraron las flechas de tendencia de la glucosa. El estudio fue completado por 78 niños (mediana: edad 12.8 años, duración de la diabetes 5.8 años, HbA1c 58.5 mmol / mol). La diferencia relativa absoluta media (MARD) entre la FS y el glucómetro fue 13.5% - 12.9%. El FS fue más precisa en condiciones glucémicas estables: MARD 11.4% - 10.4%, menos precisa cuando la glucemia estaba disminuyendo > 2 mg / (dL / min) y cuando el dispositivo no pudo determinar las tendencias de la glucosa (16.5% - 16.3%, P = 0.01 vs. condiciones estables). El FS demostró una precisión menor durante el día que durante la noche (MARD 14.9% - 14% vs. 11.2% - 10.6%, P <0.0001). De 1655 pares de datos de glucómetro y FS determinaron que el 80.36% de las lecturas de FS se asociaron con ningún riesgo clínico, 18.73% con riesgo leve y solo se detectó una medida de alto riesgo. Los autores concluyen que el FS es preciso en niños, pero su precisión **depende de la tendencia de la glucosa y recomiendan que los resultados marcados por el indicador de caída rápida y la "tendencia indeterminada" deban verificarse mediante mediciones de glucosa en sangre.** ⁸

Todos los estudios incluidos informan un alto nivel de preferencia por parte de los usuarios de *FreeStyle Libre* en lugar del control de la glucemia por punción en el dedo, aunque algunas personas tuvieron problemas con la inserción o el uso del sensor (a pesar de las alergias al adhesivo médico que se incluyen en los criterios de exclusión para varios de estos estudios), sin embargo los score de calidad de vida en diabetes no arrojan diferencias significativas entre las dos ramas cuando se evaluaron en los ERC.

Actualmente no hay estudios de alta calidad revisados por expertos sobre el uso de FS por personas con niveles de glucosa muy inestables. Los estudios en este grupo de pacientes serían beneficiosos para comprender qué personas con diabetes se beneficiarían más del uso de *FreeStyle Libre*.

Seguridad:

En los ERC referenciados un participante tuvo una EA grave que no estaba relacionada con el dispositivo (dolor y falta de sensibilidad en la pierna). Se informaron cinco EA relacionados con el dispositivo de un total de cinco (6%) participantes, de 6, 9, 10, 12 y 15 años: reacción alérgica, ampollas, marcas rosadas / costras y abrasión en la extracción del sensor (n = 2): cuatro fueron leve, uno fue moderado, todos se resolvieron al finalizar el estudio. ⁵

Durante el decenio 2008-2017, las bombas de insulina de Medtronic provocaron 20 retiradas del mercado y se interpusieron cerca de 100 causas judiciales por su mal funcionamiento. En una carta firmada en 2013, la FDA amonestó a la firma por no investigar o responder a tiempo a las reclamaciones de los consumidores o incluso a las muertes de pacientes. En uno de los casos, según la FDA, el aviso tardío sobre el posible mal funcionamiento de una bomba podría haber provocado una sobredosis de insulina, lo que a un paciente le originó un coma diabético. ^{9,10}

Siempre según la investigación periodística del ICIJ: "En otra demanda, otro ex empleado de la división de diabetes, David Zuzick, dijo que advirtió a los supervisores en cuatro ocasiones entre 2009 y 2013 que un nuevo dispositivo de monitoreo de glucosa, Sentrino, no estaba listo



para el uso del paciente. O al menos, no estaba listo sin "advertencias sustanciales" para sus usuarios sobre sus límites. El dispositivo se había llevado al mercado en Europa sin las pruebas de seguridad adecuadas, según una demanda por despido injustificado que Zuzick presentó en un tribunal estatal de California.

Zuzick, ex director de planificación de productos, también dijo en la demanda que los gerentes de Medtronic le dijeron que suprimiera los datos clínicos "que no respaldaban la seguridad y el rendimiento de Sentrino".

Medtronic negó todas las acusaciones en documentos judiciales antes de llegar a un acuerdo confidencial con Zuzick el año pasado. En su declaración a ICIJ, la compañía negó haber suprimido los datos clínicos sobre cualquier producto.

Zuzick dijo en la demanda que sus preocupaciones sobre la calidad y los problemas de desarrollo se validaron en septiembre de 2013, cuando la FDA envió una carta de advertencia a Medtronic. Citó fallas similares a las que Zuzick dijo que había estado reportando a la gerencia durante casi dos años".⁹

Interpretación de los resultados:

Los puntos principales de la evidencia resumida en esta en este informe son de 6 estudios. Estos incluyen 1 ensayos controlados aleatorios, que incluye personas con diabetes tipo 1 (n = 241; el estudio IMPACT). El tiempo medio en hipoglucemia tuvo una diferencia entre grupos de -1.24 hs-día y fue significativo a los 14 días y a los 6 meses a favor de la intervención pero no se observaron diferencias significativas en los valores de HbA1c al final del estudio. La satisfacción total del tratamiento y la frecuencia percibida de la hiperglucemia fueron significativas en el grupo de intervención en comparación con el grupo control. Sin embargo no hubo diferencia en el puntaje de calidad de vida de diabetes (DTSQ).

La precisión del dispositivo en comparación con la glucosa en sangre autocontrolada, con resultados que oscilan entre un 83,3% de precisión y entre un 99,4% de aceptabilidad clínica, utilizando una cuadrícula de errores pero para resultados pareados a concentraciones más bajas de glucosa la diferencia fue más significativa.

El único ensayo de evidencia en el mundo real publicado sin aporte de los proveedores del dispositivo concluye que existe una correlación razonable entre las lecturas del FS y las MC en niños sin embargo existe una gran variabilidad interindividual, el uso del sensor requiere una atención especial y plantean que hace falta más estudios en niños para documentar la precisión y seguridad de la en la población pediátrica.

2- Guías de práctica clínica y políticas de cobertura:

No se encontraron guías de práctica clínica que incluyan el uso del dispositivo.

El **National Institute Clinical Excellence** ha publicado varias pautas sobre la frecuencia de las pruebas de nivel de glucosa en la sangre y de cetonas en sangre para diferentes grupos de personas con diabetes. La educación y la información sobre el monitoreo de la glucosa en la sangre son partes importantes de cada guía. Las personas con diabetes deben tener la facultad de controlar su glucosa en la sangre y ser educadas sobre cómo medirla e interpretar los resultados. También deben saber qué medidas tomar. Las pautas recomiendan el monitoreo



de rutina de la glucosa en sangre con una muestra de sangre capilar mediante punción digital. El control continuo de la glucosa en el líquido intersticial con un monitor de glucosa continuo no se recomienda para uso de rutina, pero puede considerarse para algunas personas (consulte la tabla 1). Actualmente, ninguna guía de NICE incluye recomendaciones para el monitoreo intermitente de la glucosa en el líquido intersticial (FS).¹¹

A partir de noviembre de 2017, el Freestyle Libre está disponible en el NHS en algunas áreas (según la aprobación local), pero no hay informe técnico sobre esta cobertura. Debe cumplir con ciertos criterios para obtenerlo, como realizar pruebas de monitoreo capilar más de 8 veces al día y tener hipoglucemias que lo incapaciten. El acceso es diferente en todo el Reino Unido.¹²

La **Agencia de calidad y evaluaciones Sanitarias (AQuAS)**, de España define en cuanto a la cobertura pública de este dispositivo que debe evaluarse a los pacientes que podrían ser candidatos a este sistema y debería tenerse en cuenta estos elementos:

- La prematuridad de cualquier decisión, dadas los datos incompletos de los estudios.
- Que los resultados preliminares de los estudios (duración, 6 meses) muestran escaso efecto sobre la HbA1c (excepto en el subgrupo de <65 años con DM tipo 2) y un mayor efecto sobre el tiempo con hipoglucemia e hipoglucemias nocturnas.
- Evaluar los costos de la DM en el sistema sanitario público y su tendencia y la incidencia en los precios actuales, tanto de las tiras como de otros sistemas de MCG de resultados de la introducción del *Flash FreeStyle Libre*®.
- Las incertidumbres existentes (publicación completa de los estudios, estudios comparativos entre sistemas de MCG, estudio coste-efectividad de este sistema en curso, desconocimiento de la incidencia y gravedad de las hipoglucemias en nuestro entorno).
- La letra pequeña en cuanto a las recomendaciones de la casa fabricante (Abbott) de cuando se aconseja la determinación de glucosa capilar antes de ajustar la insulina.
- Los enfermos con DM tipo 1 con perfusor (bombas) de insulina y, de estos, los que están con un sistema de MCG compatible con su perfusor (bomba) y la conveniencia / preferencia hacia el sistema *Flash FreeStyle Libre*®.
- La satisfacción indiscutible de los pacientes, por el mayor confort y conveniencia del *Flash FreeStyle Libre*®, y el potencial efecto sobre la adherencia / cumplimiento con respecto a la automonitorización de la glucosa.
- La necesidad de garantizar una adherencia máxima con los sistemas de MCG para garantizar su efectividad.
- Incorporar criterios objetivos de retirada cuando no se alcanzan los objetivos o el cumplimiento, tal como han formulado tanto el NICE como el consenso de la SED-SEEP (Sociedad Española de Endocrinología pediátrica) para el uso de las bombas de infusión continua.
- Formas alternativas o complementarias de financiación y / o distribución de este tipo de producto sanitario

El informe de evaluación de tecnología sanitaria del Ministerio de Salud del **Gobierno de Canarias**, actualizado a diciembre del 2018, concluye que existe escasa evidencia científica sobre la seguridad y efectividad del FS, basada exclusivamente en dos ECAs financiados por la industria. La evidencia existente sobre la seguridad del FS, en comparación con la monitorización tradicional, es de baja calidad. Sin embargo, no se ha observado ningún evento adverso grave que pueda ser atribuido al dispositivo y la investigación previa sobre sistemas de monitorización continua de glucosa muestra que se trata de dispositivos seguros que en



general tan solo producen efectos adversos leves en la zona de inserción del sensor. Plantean que la recomendación de su uso debería acompañarse de una explicación detallada al paciente con DM sobre sus posibles efectos adversos y su balance riesgo/beneficios, en un marco de toma de decisiones compartida. La evidencia existente sobre la efectividad del dispositivo para disminuir la tasa de hipoglucemias graves en pacientes con DM1 es de baja calidad. Sin embargo, existe evidencia de calidad moderada de que el dispositivo es más efectivo que la monitorización tradicional para reducir los eventos y el tiempo transcurrido en hipoglucemia bioquímica (definida según distintos umbrales), tanto durante el día como durante la noche. Hacen una recomendación condicional a favor del FS para pacientes adultos con DM1 con niveles controlados de HbA1c (<7.5%), y con una buena adherencia previa al autocontrol de la glucemia.¹³

El grupo de **Evaluación de Tecnología Sanitaria Escoses (dentro de NHS Scotland Eunetha)** realiza una evaluación de tecnología sanitaria con evaluación económica sobre el FS y concluye que la principal evidencia de la efectividad de es de dos grupos aleatorizados ensayos controlados (ECA) con un sesgo que debe ser considerado. Evalúa el ensayo IMPACT y el REPLACE (DM2) exponiendo los mismos resultados que se han mencionado en este informe. Plantea además que en comparación con MC, el FS mejoró la satisfacción con el tratamiento pero no hubo diferencias estadísticamente significativas en los score específicos para diabetes a los seis meses. Los hallazgos iniciales de un análisis de novo de costo-efectividad ilustran que el FS sería rentable para las personas con DM1 que son usuarios intensivos de insulina y autocontrol de sus niveles de glucosa en sangre. Se consideró el número medio de ocho pruebas de glucosa en sangre por día.¹⁴

El **Ministerio de Salud de Canadá** considera que el perfil de beneficio / riesgo del sistema de monitoreo de glucosa flash es favorable para medir los niveles de glucosa en el líquido intersticial en adultos de 18 años de edad y mayores que tienen al menos 2 años de experiencia en el autocontrol de su diabetes.¹⁵

3- Evaluación económica:

El costo anual de un paciente equipado con Free Style asciende a \$ 65.558, incluyendo: lector y los insumos (2 sensores por mes) por un año, según los valores la página oficial del proveedor a diciembre del 2018. A esto se le suma cuatro controles diarios con monitoreo capilar.

(<https://www.freestylelibre.com.ar/index.html>)

Precio del sensor \$1460 y del lector \$1460

El costo anual de un paciente que utiliza tiras reactivas en tratamiento intensificado es de \$39.528. Calculando 6 mediciones diarias. (4 frascos de tiras mensuales a un valor de \$498 pesos cada frasco a valor de última licitación del Ministerio de Salud Pública de Neuquén), más una lanceta en cada punción (cabe aclarar que si bien esto es lo recomendado por el fabricante no es la práctica habitual y se contemplan en este cálculo muchas más lancetas que las entregadas según el PMO nacional actualizado al 2018)



	Precio por unidad	Gasto mensual	Gasto anual
Monitoreo sistema flash			
Lector	\$ 1.460		\$ 1.460
Sensor (2)	\$ 1.460	\$ 2.920	\$ 35.040
Tiras reactivas x 50 (150 mensuales-3 cajas)	\$ 498	\$ 1.494	\$ 17.928
Lancetas X 26 (5 cajas)	\$ 186	\$ 930	\$ 11.160
		Total	\$ 65.588
Monitoreo capilar (6 día):			
Tiras reactivas x 50 (186 mensuales-4 cajas). 6 controles	\$ 498	\$ 1.992	\$ 23.904
Lancetas X 26 (7 cajas)	\$ 186	\$ 1.302	\$ 15.624
		Total	\$ 39.528

Costo monitoreo sistema flash	\$ 65.588
Costo anual Monitoreo capilar	\$ 39.528
Costo incremental anual por paciente	\$ 26.060

Potencial impacto presupuestario:

Poblacion pediátrica sin obra social en NQN según datos del Servicio de Diabetes (N=25)		
	Un paciente	Total poblacion anual
Costo monitoreo sistema flash	\$ 65.588	\$ 1.639.700
Costo anual Monitoreo capilar	\$ 39.528	\$ 988.200
Costo incremental anual	\$ 26.060	\$ 651.500

Calculado sobre la prevalencia de pacientes con DBT 1

Prevalencia e Incidencia de Diabetes tipo I

Para estimar la cantidad de pacientes que podrían requerir la nueva tecnología, se estimó la prevalencia de diabetes a partir de la información de la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2013 para la provincia de Neuquén. Dicha fuente de información estima que la prevalencia de diabetes es del 12% de la población, con un intervalo de confianza del 95% que indica que la prevalencia de diabetes se puede encontrar entre el 9,9% al 14,6% de la población.

La población que puede tener como indicación la bomba de insulina, es la población con diabetes tipo I. Como la información de la ENFR no discrimina por tipo de diabetes, se tomó el esquema planteado por el Programa Provincial de Diabetes (PRODIANEU), que estima que de



la población de personas diabéticas en la provincia, los diabéticos tipo I son aproximadamente el 7,5% (entre el 5% y el 10%).

La incidencia de diabetes se estimó en 8 casos nuevos cada 100.000 habitantes, de acuerdo al estudio realizado en la ciudad de Avellaneda por Serey y col (1994) .

Poblacion NQN (Salud Pública), entre 0-14 años		53738
Prevalencia DBT	12%	6449
Prevalencia de DBT 1	8%	484
Limite inf	5%	322
Limite sup	10%	645

Poblacion peditrica sin obra social en NQN según calculo de prevalencia				
		Total poblacion anual 8%	Total poblacion anual limite inferior 5%	Total poblacion anual limite superior 10%
		484	322	645
Costo monitoreo sistema flash	\$ 65.588,00	\$ 31.744.592	\$ 21.119.336	\$ 42.304.260
Costo anual Monitoreo capilar	\$ 39.528,00	\$ 19.131.552	\$ 12.728.016	\$ 25.495.560
Costo incremental anual	\$ 26.060,00	\$ 12.613.040	\$ 8.391.320	\$ 16.808.700

Escenario con prevalencia de 0,4 % de DM1

Poblacion NQN (Salud Pública), entre 0-14 años		53738
Prevalencia DBT	12,0%	6449
Prevalencia de DBT1	0,4%	26

		Prevalencia DN1 0,4%
		26
Costo monitoreo sistema flash	\$ 65.588	\$ 1.705.288
Costo anual Monitoreo capilar	\$ 39.528	\$ 1.027.728
Costo incremental anual	\$ 26.060,00	\$ 677.560

Políticas de cobertura en el país:

Obras Sociales de Argentina: Las obras sociales provinciales de Rio Negro, Salta, Tucumàn, Jujuy, Santa Fe, Santiago del Estero, Chubut y San Juan lo cubren con auditoria previa en pacientes diabéticos tipo 1.



Evaluación de implicancias éticas y en la equidad:

Incorporación del sensor transdérmico flash para monitoreo de glucosa en la equidad:

Se analiza el potencial impacto en la equidad de la incorporación de la nueva tecnología, tanto en lo que se entiende como equidad horizontal (es decir en los individuos con la misma condición), como en lo que se conoce como equidad vertical (es decir el impacto en otros individuos con condiciones diferentes).

Potencial impacto en la equidad vertical:

En sistemas de salud con presupuestos fijos, toda incorporación de nuevas tecnologías implicará la necesidad de desinvertir en otras tecnologías si no se consigue un incremento en la partida presupuestaria. En ese sentido un criterio de justicia asignativa puede orientarse hacia aquellas intervenciones que hayan demostrado un mejor balance entre los beneficios por un lado, y los riesgos y costos por el otro lado.

La Diabetes es un problema de salud prevalente que genera una alta carga de enfermedad. Pese a que la inversión en Diabetes es muy elevada, no siempre las nuevas intervenciones se asocian a mejorías concretas en la cantidad ni en la calidad de vida. Por ejemplo, algunos autores establecieron que durante un período de 5 años, el gasto en Diabetes se incrementó tres veces y media en Estados Unidos, mientras que la mortalidad no logró disminuirse.¹⁶

En el informe técnico de esta ETS, se identifican estudios científicos que muestran que esta nueva tecnología no ha demostrado aún mejorar ni la supervivencia ni la calidad de vida de los pacientes en forma fehaciente. Pese a que sería razonable pensar que la reducción de las punciones en niños debería acompañarse de una mejoría en su calidad de vida, otros aspectos como la ansiedad que genere la nueva tecnología deben ser estudiados. Cuando esta información se combina con el impacto presupuestario de la potencial incorporación, y el contexto macroeconómico de la provincia y del sistema de salud, pueden generarse dudas sobre lo razonable de la incorporación. El concepto de costo de oportunidad, orienta a pensar en aquellas intervenciones con probados beneficios y balance beneficio versus riesgo y costo, que podrían incorporarse con aquellos fondos que se imputarán a esta nueva tecnología (Ej: contratar profesores de educación física para favorecer a pacientes diabéticos y no diabéticos, etc.).

Potencial impacto en la equidad horizontal:

Al pensar en el potencial impacto en pacientes con el mismo problema de salud, pueden considerarse variables como las resumidas en el acrónimo PROGRESS¹⁷

Destacan entre estos puntos los siguientes :

Se solicita la tecnología para los 25 pacientes en seguimiento por diabetes tipo 1 en el Hospital Provincial Neuquén (HPN). ¿Estarán todos los pacientes diabéticos tipo 1 de la provincia en condiciones de beneficiarse del mismo modo? ¿Cuántos pacientes diabéticos tipo 1 no se atienden en el HPN por cuestiones de distancia, personales, económicas, etc. ?

El punto anterior se relaciona fuertemente con el impacto que tenga el nivel de empleo, educación y capital social de la familia de los pacientes que no se atiendan en el HPN. Es decir un paciente que vive alejado de Neuquén, con padres des empleados, con nivel educativo bajo y bajo capital social, podrían verse en desventaja para beneficiarse de la potencial incorporación.



¿Existirán pacientes pertenecientes a minorías étnicas (población del pueblo Mapuche, Población Gitana, y otros) que no tengan las mismas chances de beneficiarse de la incorporación? ¿Que medidas pueden tomarse desde el estado para reducir esa potencial brecha de inequidad?

Es razonable que la incorporación, en caso de realizarse, beneficie por igual a todos los pacientes con el mismo problema de salud en todo el territorio y sin discriminación de empleo, nivel educativo, capital social, etnia-cultura.

Con el fin de completar el análisis sobre este apartado se ha solicitado al programa de Diabetes, así como a las Farmacéuticas zonales y hospitalarias información nominalizada sobre el resto de los pacientes de la provincia.

Otras implicancias éticas:

Recientemente fueron publicados en los medios periodísticos nacionales e internacionales investigaciones sobre redes de corrupción y fraude relacionados a dispositivos médicos, conocidos como *The Implant Files*. En los mismos se mencionan casos que se encuentran actualmente en la justicia por sobornos, corrupción y fraude. Algunos de ellos tienen implicancias con potenciales problemas de seguridad de los pacientes (ver apartado de Seguridad), mientras que otros con la promoción y captación de pacientes sobornando a profesionales médicos.^{9, 18}

En ese sentido se considera fundamental, para brindar la máxima transparencia dentro del sistema de salud público, contar con la declaración de conflictos de interés de la solicitante, así como la de todos los que intervienen en el proceso de evaluación (Programa Provincial de Diabetes y elaboradores del Informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria del Comité Provincial de Biotecnología).



Conclusiones

La principal evidencia de la efectividad de FS es de dos grupos de ensayos controlados (ECA) con debilidades metodológicas que sugieren que el riesgo de sesgo debería ser considerado. El uso de FS por adultos con DM 1 bien controlada reduce tanto el tiempo en la hipoglucemia como la tasa de eventos hipoglucemiantes a los seis meses, pero medido por un resultado indirecto de valores de glucosa del sensor (< 70 mg / dL) en comparación con el autocontrol estándar de glucosa en sangre (MC).

Para las personas con DM 1 bien controlada, el control glucémico medido por HbA1c no tiene diferencias estadísticamente significativas cuando se comparan ambos grupos.

En comparación con MC, el FS mejoró la satisfacción con el tratamiento pero no hubo diferencias estadísticamente significativas las puntuaciones de la Escala de Socorro (DDS) o la Calidad de vida de la diabetes (DQoL) a los seis meses.

La proporción eventos adversos graves fue similar entre ambos grupos. Los síntomas en el sitio del sensor, tales como picazón o eritema fueron reportados comúnmente por los usuarios del dispositivo evaluado.

Una incertidumbre clave en torno a la evidencia es que el ensayo controlado aleatorio de personas con diabetes tipo 1 incluyó solo a adultos cuya diabetes estaba bien controlada y se reportaron variaciones inter-individuales en el ensayo en niños sugiriendo que son necesarios más estudios en esta población.

Todas las sociedades científicas coinciden en que en el caso de utilizarse este dispositivo se requiere adherencia adecuada al mismo, educación adecuada para el manejo del mismo y un equipo asistencial con experiencia y disponibilidad para capacitar al paciente y sus cuidadores.

Recomendación:

Recomendación débil a favor mientras se cumplan con las siguientes consideraciones:

- Pacientes de 4 a 14 años con diagnóstico de DM1 en tratamiento intensificado (mas de 6 automonitoreos diarios) que cuenten con la colaboración de un adulto mayor de 18 años para la óptima utilización del dispositivo.
- Programa de capacitación completo en el uso del dispositivo al menor y su tutor.
- Solicitud realizada por medico prescriptor con experiencia en el manejo y lectura de la información brindada por el programa.
- Informe de seguimiento cada 6 meses.
- Declaración de conflictos de interés del solicitante.
- Incorporar criterios objetivos de retirada del dispositivo cuando no se alcanzan los objetivos o el cumplimiento
- Trabajar en un programa para intensificar la detección de niños DM1 para garantizar la equidad en la incorporación de la tecnología
- Capacidad presupuestaria

Nivel de la evidencia:

Bajo



Referencias Bibliográficas

1. Miguel Alberto Borrueal; Irene Patricia Mas; Gastón Diego Borrueal. Estudio de carga de enfermedad: Argentina. *Minist. Salud la Nación. Buenos Aires* **1ed**, (2010).
2. Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management | Guidance and guidelines | NICE.
3. Park, C. & Le, Q. A. The Effectiveness of Continuous Glucose Monitoring in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Literature and Meta-analysis. *Diabetes Technol. Ther.* **20**, 613–621 (2018).
4. Bolinder, J., Antuna, R., Geelhoed-Duijvestijn, P., Kröger, J. & Weitgasser, R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet* **388**, 2254–2263 (2016).
5. Edge, J. *et al.* An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes. *Arch. Dis. Child.* **102**, 543–549 (2017).
6. Dunn, T. C., Xu, Y., Hayter, G. & Ajjan, R. A. Real-world flash glucose monitoring patterns and associations between self-monitoring frequency and glycaemic measures: A European analysis of over 60 million glucose tests. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **137**, 37–46 (2018).
7. Massa, G. G. *et al.* Evaluation of the FreeStyle® Libre Flash Glucose Monitoring System in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Horm. Res. Paediatr.* **89**, 189–199 (2018).
8. Szadkowska, A. *et al.* Flash Glucose Measurements in Children with Type 1 Diabetes in Real-Life Settings: To Trust or Not to Trust? *Diabetes Technol. Ther.* **20**, 17–24 (2018).
9. Medtech Giant Pushes Boundaries As Casualties Mount And Sales Soar - ICIJ. Available at: <https://www.icij.org/investigations/implant-files/medtech-giant-pushes-boundaries-as-casualties-mount-and-sales-soar/>. (Accessed: 25th December 2018)
10. A la cacería de pacientes diabéticos: el negocio de las bombas de insulina | Perfil. Available at: <https://www.perfil.com/noticias/salud/implant-files-pacientes-diabeticos-el-negocio-de-bombas-de-insulina.phtml>. (Accessed: 25th December 2018)
11. FreeStyle Libre for glucose monitoring | Guidance and guidelines | NICE.
12. Type 1 diabetes - Flash monitoring (Freestyle Libre) - NHS. Available at: <https://www.nhs.uk/conditions/type-1-diabetes/flash-monitoring-freestyle-libre/>. (Accessed: 23rd December 2018)
13. Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, García-Lorenzo B, CastillaRodríguez I, Vallejo-Torres L, García-Pérez L, Álvarez-Pérez Y, ToledoChávarri A, Cuéllar-Pompa L, Quiros-Lopez R, S.-A. P. *Efectividad, seguridad y coste-efectividad del sistema flash de monitorización de glucosa en líquido intersticial (FreeStyle Libre®) para la Diabetes Mellitus tipo 1 y 2 (Apéndice de actualización)*. (2017).
14. Freestyle Libre flash glucose monitoring. *Evid. Notes from Healthc. Improv. Scotl.* **81**,
15. Summary Basis of Decision - Freestyle Libre Flash Glucose Monitoring System - Health Canada. Available at: <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-basis-decision-medical-device-detailThree.php?lang=en&linkID=SBD00477>. (Accessed: 23rd December 2018)
16. Association., A. D. Diabetes 1993 vital statistics. *Espaxs, SA* 18–22 (1993).
17. Evans, T. & Brown, H. Road traffic crashes: operationalizing equity in the context of health sector reform. *Inj. Control Saf. Promot.* **10**, 11–12 (2003).
18. Implant Files - ICIJ. Available at: <https://www.icij.org/investigations/implant-files/>. (Accessed: 25th December 2018)



Anexos

Anexo 1. Declaración de potenciales conflictos de interés (debe haber una por cada autor)

Yo, _____ (Nombre y Apellido) declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- a. En jkj 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- b. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- c. Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:

(firma)

(fecha)



Anexo 2. Clasificación de los niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones (Centre for Evidence Based Medicine de Oxford¹)

Grado de Recomendación	Nivel de Evidencia	Terapéutica/Prevención, Etiología/Daño	Pronóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial/estudio de prevalencia	Análisis económico y de decisión
A	1a	RS (con homogeneidad*) de ECCAs)	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte prospectivo); RPC validadas en diferentes poblaciones	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos de Nivel 1; RPC con estudios 1b de diferentes centros clínicos	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte prospectivo	RS (con homogeneidad) de estudios económicos bien diseñados
A	1b	ECCAs individuales (con intervalo de confianza estrecho)‡	Estudios de cohorte individuales con > 80% seguimiento; regla de predicción clínica validada en una única población	Estudio de validación de cohorte con buenos estándares de referencia o regla de predicción clínica evaluada en un solo centro	Estudio de cohorte prospectivo con buen seguimiento	Análisis basado en alternativas o costos clínicamente significativos; revisiones sistemáticas de la evidencia, que incluya análisis de sensibilidad multivía.
A	1c	Ensayo todo o nada	Serie de casos todo o nada	Altísima especificidad y sensibilidad	Serie de casos todo o nada	Análisis de mejor valor absoluto o peor valor absoluto
B	2a	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte	RS (con homogeneidad) de cohortes retrospectivas o grupo control de un ECCA	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos > nivel 2	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos > nivel 2b	RS (con homogeneidad) de estudios económicos > nivel 2
B	2b	Estudios de	Cohorte	Cohorte	Cohorte	Alternativas



		cohorte individuales o ECCAs de baja calidad (por ej: <80 % de seguimiento)	retrospectiv e o seguimient o del grupo control en un ECCA, derivación o validación interna de una regla de predicción clínica	exploratoria con buen patrón de referencia derivación o validación interna de una regla de predicción clínica	retrospectiva o seguimiento pobre	clínicas y costos relevantes, limitada revisión de la evidencia, estudios individuales, análisis de sensibilidad multivía.
B	2c	Investigación de resultados; Estudios ecológicos"	Investigación de resultados; Estudios ecológicos		Estudios ecológicos	Auditoría o investigación de resultados
B	3a	RS (con homogeneidad*) de estudios de casos y controles		RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores	RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores	RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores
B	3b	Estudios de casos y controles individuales		Estudios no consecutivos o sin estndares adecuado	Estudios de cohorte no consecutivo o población muy limitada	Consideración de alternativas limitadas o costos limitados, baja calidad de los datos, incluye análisis de sensibilidad
C	4	Series de casos (y estudios de cohorte y casos y controles de baja calidad§§)	Series de casos y cohorts de mala calidad	Casos y controles o estudios con patrón de referencia de baja calidad	Casos y controles o estudios con patrón de referencia de baja calidad	Sin análisis de sensibilidad
D	5	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o "primeros principios"	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación n bench o	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o "primeros	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o "primeros principios"	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o "primeros



			“primeros principios”	principios”		principios”
--	--	--	------------------------------	--------------------	--	--------------------

¹ <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>

Determinantes de la fuerza de una recomendación (GRADE working group)²

Fuerza de la recomendación	Calidad de la Evidencia	Balace entre efectos deseables e indeseables	Preferencias	Consumo de recursos o costo
Fuerte	Alta Moderada	Los efectos deseables superan claramente los indeseables	Baja variación o incertidumbre	Tiende a ser moderado o bajo
Débil	Baja Muy baja	Los efectos deseables e indeseables casi se equiparan	Alta variación o incertidumbre	Tiende a ser elevado

²<http://www.gradeworkinggroup.org/publications/index.htm>