

ISSN 1668-2793



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

DOCUMENTOS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Bombas de infusión de insulina en pacientes diabéticos

Insulin infusion pumps for diabetic patients

Informe de Respuesta Rápida N°424

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Agosto 2015

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dra. Cecilia Mengarelli
Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dra. Lucila Rey Ares
Dr. Federico Augustovski
Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Ariel Bardach
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. Analía López

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida N° 424

Bombas de infusión de insulina en pacientes diabéticos

Fecha de realización: Agosto 2015
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. María Calderón
Lic. Daniel Comandé
Dr. Lucas Gonzalez
Dr. Akram Hernández Vásquez
Dr. Jorge Lombardo
Dra. Analía López
Dra. Dolores Macchiavello
Dra. Cecilia Mengarelli
Dr. Martín Oubiña
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Ruth Ruano Gandara
Dra. Anastasia Secco
Dra. Natalie Soto

Para Citar este informe:

Mengarelli C, Pichon-Riviere A, Rey-Ares L, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, López A. ***Bombas de infusión de insulina en pacientes diabéticos.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 424 Buenos Aires, Argentina. Agosto 2015. Disponible en www.iecs.org.ar.

RESUMEN

Bombas de infusión de insulina en pacientes diabéticos

Introducción

La prevalencia de diabetes mellitus (DM) está estimada en el 7% de la población mundial. En Argentina, según la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo del 2013, la prevalencia de glucemia elevada/diabetes es del 9,8%.

El adecuado manejo de la diabetes implica un control estricto de la glucemia el cual se asocia a mejores resultados clínicos y menos complicaciones crónicas. Muchos pacientes requieren múltiples dosis de insulina para lograrlo, presentando como complicación más frecuente hipoglucemias severas y/o nocturnas.

Se postula a las bombas de insulina (BI) como alternativa terapéutica que permitiría un uso más fisiológico de la insulina evitando inyecciones múltiples y reduciendo complicaciones.

Tecnología

Las BI son dispositivos que controlan la cantidad y el ritmo del suministro de insulina. Se las programa para liberar una dosis basal de insulina y adicionalmente permiten que el paciente realice ajustes en la dosis ante cambios en los horarios de sueño, actividad física o comorbilidades. Adicionalmente, pueden incluir un monitor para controlar los niveles de glucemia (que permite emitir alertas), así como un sistema de suspensión automática del suministro de insulina.

El páncreas artificial es un tipo de BI aún en fase de desarrollo que regula continua y automáticamente la dosis de insulina, sin requerir la intervención del paciente.

Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de BI en pacientes diabéticos.

Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

Resultados

Se incluyeron cinco meta-análisis que comparaban BI vs múltiples dosis de insulina (tres sobre pacientes con diabetes tipo I y tipo II, tres que incluían solo pacientes con diabetes tipo I, otra solo con pacientes con diabetes tipo II y una en mujeres embarazadas con diabetes tipo I). Adicionalmente, se encontraron siete ECAs no incluidos en las RS: uno comparaba BI con múltiples dosis de insulina; dos, de BI con o sin sensor de monitoreo de glucosa; dos que

comparaban BI con suspensión automática de insulina con múltiples dosis de insulina y finalmente dos comparando páncreas artificial con BI. Se incluyeron dos ETS, siete guías de práctica clínica y catorce políticas de cobertura.

Los ocho meta-análisis incluyeron entre 85 y 975 pacientes (9 a 41 ECAs). Evaluaron la disminución de niveles de hemoglobina glicosilada y las tasas de hipoglucemias. Los tiempos de seguimiento fueron entre seis meses a un año. Con respecto a la disminución de los niveles de hemoglobina glicosilada los meta-análisis que analizaron en conjunto a adultos y niños insulinoabiertos mostraron una disminución no estadísticamente significativa a favor de las BI (rango de disminución: -0,24 a -0,14%; p: NS). Un meta-análisis que realizó un análisis de subgrupo en niños (<16 años) seguidos hasta por cuatro años, mostró una diferencia estimada en -0,3% (IC95%: -0,4 a -0,1; p=0,001) a favor de BI.

El meta-análisis que evaluó las BI en diabéticos tipo II que incluyó pacientes mayores de 60 años, no mostró diferencia en la reducción de niveles de hemoglobina glicosilada con el uso de BI (-0,16%; IC95%: -0,42 a -0,09).

Otro meta-análisis tampoco halló diferencias estadísticamente significativas en las mujeres embarazadas con antecedentes de DM tipo I.

En dos meta-análisis se comparó adicionalmente a las BI con sensor de glucemia con múltiples dosis de insulina y automonitoreo de glucemia; ambos mostraron una leve reducción de la hemoglobina glicosilada (diferencia: -0,68; IC95%: -0,81 a -0,54) a favor de las BI con sensor a los seis meses, sin diferencia en episodios de hipoglucemia.

En la evaluación de disminución de episodios de hipoglucemia severa ninguna RS encontró diferencias estadísticamente significativas en niños, adultos o embarazadas.

Los ECAs que compararon a las BI con sensor de glucemia con las BI sin sensor, no encontraron diferencias significativas en tasas de hipoglucemia.

Los ECA que compararon a las BI con suspensión automática de insulina con las que no la poseen, mostraron una reducción significativa en las tasas de hipoglucemias severas y nocturnas (1,5; DS 1,0 vs 2,2; DS: 1,3 paciente/semana).

Las GPC y los financiadores de salud coinciden en que las BI están indicadas en niños y adultos con DM tipo I que han fallado al uso de esquemas de múltiples dosis de insulina para lograr niveles adecuados de hemoglobina glicosilada y que presentan hipoglucemias sintomáticas o complicaciones crónicas. Las BI no están recomendadas para pacientes con DM tipo II.

En Argentina las BI están incluidas en el Programa Médico Obligatorio y son pasibles de reintegro a través del Sistema Único de Reintegro de la Superintendencia de Servicios de Salud.

Con respecto al uso de BI con sensor de glucemia tanto las GPC y políticas de cobertura

sugieren que para la adición de dichos monitores se debe cumplir con recomendaciones específicas.

Conclusiones

Evidencia de moderada calidad no ha podido demostrar, en forma general, que el uso de bombas de insulina pueda mejorar el control glucémico o reducir las hipoglucemias en comparación con tratamientos de múltiples dosis de insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo I o II en niños, adulto y mujeres embarazadas. En la comparación entre los distintos tipos bombas, las que poseen sensores de monitoreo de glucemia mostraron en algunos estudios mejorar el control de la hemoglobina glicosilada pero sin disminuirla cantidad de episodios de hipoglucemia.

Las bombas de suspensión automática podrían reducir los episodios de hipoglucemia severa y las nocturnas.

A pesar de que la evidencia no ha terminado de aclararla relevancia clínica de su uso, las bombas de insulina suelen estar recomendadas por las GPC y cubiertas por los financiadores de salud en pacientes diabéticos seleccionados con dificultades para lograr un control adecuado. La elección del tipo de bomba dependerá del tipo de problema que presente el paciente (mal control glucémico y de los niveles de hemoglobina glicosilada y/o hipoglucemias severas).

ABSTRACT**Insulin infusion pumps for diabetic patients****Introduction**

The prevalence of Diabetes Mellitus (DM) is estimated to be 7% of the worldwide population. In Argentina, based on the 2013 National Risk Factors Survey, the prevalence of high glucose/diabetes is 9.8%.

Proper diabetes management involves strict glucose control, which is associated with better clinical results and less chronic complications. Many patients need several insulin doses to achieve it, presenting severe and/or nocturnal episodes of hypoglycemia as the most common complication.

Insulin pumps (IP) are proposed as a therapeutic alternative that would allow a more physiological use of insulin, thus avoiding multiple injections and reducing complications.

Technology

IPs are devices used to control the amount and rate of insulin administration. They are programmed so that they release a baseline insulin dose and additionally allow the patient to perform dose adjustments when there are changes in the sleeping hours, physical activities and comorbidities. In addition, they may include a monitor to control glucose levels (they may issue alerts), as well as an automatic insulin discontinuation system.

The artificial pancreas is a closed loop insulin pump, under development, which continuously and automatically regulates the insulin dose, without requiring the patient's intervention.

Purpose

To assess the available evidence on the efficacy, safety and coverage related aspects regarding the use of IP in patients with diabetes.

Methods

A bibliographic search was carried out on the main databases (such as MEDLINE, Cochrane and CRD), in general Internet engines, in health technology assessment agencies and health sponsors. Priority was given to the inclusion of systematic reviews (SRs); controlled, randomized clinical trials (RCTs); health technology assessment (HTA) documents and economic evaluations; clinical practice guidelines (CPGs) and coverage policies of other health systems when available.

Results

Five meta-analysis were included comparing IP vs. several insulin doses (three on patients with type I and type II diabetes, three including only patients with type I diabetes, another one with patients with type II diabetes and one in pregnant women with type I diabetes). Additionally, seven RCTs were found not included in the SR: one compared IP with several insulin doses; two, IP with or without glucose monitoring sensor; two comparing IP with automatic insulin discontinuation with several insulin doses and lastly two comparing artificial pancreas with IP. Two HTA documents, seven clinical practice guidelines and fourteen coverage policies were included.

The eight meta-analyses included between 85 and 975 patients (9 to 41 RCTs). They evaluated the decrease in glycosylated hemoglobin levels and the rate of hypoglycemia episodes. Follow-up times ranged from six months to one year. Regarding the decrease in glycosylated hemoglobin levels, the meta-analyses that assessed insulin-dependent adults and children together, showed a non-statistically significant decrease favoring the IPs (decrease range: -0.24 to -0.14%; p: NS). One meta-analysis that carried out an analysis in a subgroup of children (<16 years) followed for up to four years, showed an estimated difference of -0.3% (95%CI: -0.4 to -0.1; p=0.001) favoring the IP.

The meta-analysis evaluating IPs in type II diabetic patients, enrolling patients over 60 years old, did not show differences in the glycosylated hemoglobin decrease with the use of IP (-0.16%; 95%CI:-0.42 to -0.09).

Another meta-analysis did not show statistically significant differences in pregnant women with a history of type I DM either.

In two meta-analyses, IP was additionally compared with the glucose sensor with several insulin doses and glucose self-monitoring; both showed a slight decrease in glycosylated hemoglobin (difference: -0.68; 95%CI: -0.81 to -0.54), favoring the IP with sensor at six months, with no difference in hypoglycemia episodes.

When evaluating the decrease in severe hypoglycemia episodes, no SR found statistically significant differences among children, adults or pregnant women.

The RCTs comparing the IP with glucose sensor vs. IP without sensor, did not find statistically significant differences in the rates of hypoglycemia episodes.

The RCTs comparing IPs with automatic insulin discontinuation vs. those with non-automatic discontinuation, showed a significant decrease in the rate of severe and nocturnal hypoglycemia episodes (1.5; SD 1.0 vs. 2.2; SD: 1.3 patient/week).

CPGs and the health sponsors agree that IPs are indicated for children and adults with type I DM who have failed with several insulin dose regimens in achieving proper glycosylated hemoglobin levels and who present symptomatic hypoglycemia episodes or chronic complications. IPs are not recommended for patients with type II DM.

In Argentina, IPs are included in the Mandatory Medical Program and may be reimbursed through the Healthcare Service Superintendence's Unique Reimbursement System.

Regarding the use of IP with glucose sensor, both the CPGs and the health coverage policies suggest that in order to add those monitoring systems, specific recommendations should be met.

Conclusions

In general, moderate quality evidence could not demonstrate that the use of insulin pumps may improve glucose control or reduce hypoglycemia episodes compared with multiple dose treatments in patients with type I or II diabetes mellitus in children, adults and pregnant women. When

comparing the different types of pumps, some studies showed that those with glucose monitoring sensors improve glycosylated hemoglobin control, but the number of hypoglycemia episodes do not decrease.

The automatic discontinuation pumps might reduce severe and nocturnal hypoglycemia episodes. In spite of the fact the evidence could not clarify the clinical relevance of their use; insulin pumps are usually recommended by CPGs and covered by health sponsors for specific diabetic patients with difficulties in achieving an adequate control. Choosing the type of pump would depend on the kind of problem the patient has (poor glucose and glycosylated hemoglobin control and/or severe hypoglycemia episodes).

1. CONTEXTO CLÍNICO

La prevalencia de diabetes mellitus en todo el mundo está estimada en aproximadamente el 7% de la población mundial y alrededor del 80% vive en países en vías de desarrollo. En América Latina, se estima que afecta del 6 al 8% de la población adulta que residen en zonas urbanas.¹

En Argentina, la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR) del 2013, basada en el auto reporte de adultos de 18 años y más, registró una prevalencia nacional de hiperglucemia y/o diabetes mellitus (DM) del 12% entre aquellos encuestados que reconocieron haberse efectuado algún control de glucemia y del 8,5% en el total de la población adulta encuestada.²

La DM tipo I, que representa del 5 al 10% de la población general, es la resultante de una deficiencia en la producción de insulina por las células beta del páncreas. Generalmente se presenta en niños o adultos jóvenes. Estos pacientes deben recibir insulina exógena diariamente. La DM tipo II, que es la forma más frecuente en los adultos (90 a 95% de los casos), se produce por una alterada acción de la insulina o por resistencia a la misma en el órgano blanco. Aunque la mayoría de estos pacientes se tratan con medicación oral, al progresar la enfermedad puede producirse una alteración de la producción de insulina por parte del páncreas, por lo que requerirán también tratamiento con insulina exógena.³

Mantener los niveles de glucemia tan cercanos como sea posible a lo normal retrasa la aparición y progresión de las complicaciones crónicas de la diabetes (oftalmopatía, nefropatía y neuropatía).⁴

Con el objetivo de lograr un adecuado control glucémico, se han desarrollado diversas modalidades terapéuticas con insulina. En general los pacientes deben recibir diariamente un número variable de dosis de insulinas de acción prolongada y de insulina de acción rápida para realizar ajustes relacionados con la ingesta y el ejercicio. La administración de insulina puede realizarse mediante inyecciones subcutáneas o mediante el uso de bombas. Las bombas externas de infusión continua subcutánea de insulina (bombas de insulina), aparecieron a finales de los años 70 como un recurso para lograr un mejor control metabólico.

Se postula a las bombas de insulina como alternativa terapéutica que permitiría un uso más fisiológico de la insulina, evitando inyecciones múltiples y complicaciones (altos niveles de hemoglobina glicosilada, hiperglucemia e hipoglucemia).^{5,6}

2. LA TECNOLOGÍA

Las bombas de insulina son pequeños dispositivos (del tamaño de un teléfono celular) que funcionan a batería con microprocesadores que controlan la cantidad y el ritmo del suministro de insulina. Constan de un depósito (similar a una jeringa normal de insulina, pero de un tamaño mayor), lleno de insulina y un chip de computadora, todo lo cual está contenido dentro de un estuche de plástico. Suelen colocarse en el bolsillo o sujetas al cinturón.

Liberan continuamente insulina de acción rápida a través de un tubo de plástico conectado a una delgada cánula o aguja insertada en el cuerpo. El tubo y la aguja constituyen el set de infusión. La aguja se introduce en el tejido celular subcutáneo, por lo general en el abdomen. El proceso de colocación del equipo de infusión se denomina "inserción" y es muy semejante a la administración de una inyección de insulina estándar. El equipo de infusión se cambia habitualmente cada 3 días.

Las insulinas de acción lenta como la NPH, Ultra lenta o la Insulina Glargina, no son adecuadas para la infusión subcutánea continua.

Las bombas se programan para liberar una dosis constante de insulina (dosis basal), y permiten cambios cuantitativos manuales que le permiten al paciente ajustarse tanto como sea posible a sus necesidades. Una vez que el perfil glucémico del individuo se determina bien, la dosificación basal no necesita ser variada frecuentemente y solo se modifica ante cambios en los horarios de sueño, actividad física, la presencia de interurrencias. Una dosis en bolo de insulina se programa para satisfacer los requerimientos de la ingestión de alimentos, generalmente calculada en base a la cantidad de carbohidratos de la comida, o para corregir registros de hiperglucemia. Las bombas de infusión no constituyen un páncreas artificial, sino que se consideran un sistema de asa abierta, siendo necesario que el usuario controle con frecuencia sus niveles de glucemia, cuatro o más veces al día (antes de las comidas, al acostarse y al despertar) y ajuste la tasa de liberación insulínica según necesidad.⁶

Existen actualmente dos tipos de bombas de insulina. Uno de ellos es un sistema de asa abierta (en inglés: *open-loop*) que no disponen de un sensor / monitor de glucosa combinado. El otro tipo de bomba tiene incorporado el sensor (en inglés: *sensor augmented; real time continuous glucose monitoring: RT-CGM*), lo que le permite al usuario ver los niveles reales de glucemia, recibir alertas para impedir hipo o hiperglucemias, y suspender administración basal de insulina en caso de hipoglucemias.⁷

La bomba de insulina con sensor continuo de glucosa (del inglés: *sensor augmented pump therapy*), incluye además un programa para el manejo de datos online y los análisis retrospectivos. El sensor de glucosa se conecta con un transmisor que envía los datos a un monitor cada cinco minutos las 24 horas del día, a través de una tecnología de radiofrecuencia

inalámbrica. La insulina es administrada durante el día a una concentración basal, además de que puede ser administrada como bolo a demanda del paciente. La tasa basal es predeterminada de antemano por el profesional de la salud, y luego revisada y ajustada de acuerdo a la evolución de la enfermedad. Luego los usuarios especifican la cantidad de insulina que desean, basados en las lecturas de los niveles de glucosa y en las comidas.

Este sistema de medición continua de glucosa, suplementa pero no reemplaza, el auto-monitoreo de la glucemia ya que mide la glucosa intersticial, cuyos valores están 10 minutos retrasados con los de la glucosa en sangre. Todos los ajustes de la terapéutica y el calibrado del sensor, deben basarse en mediciones obtenidas utilizando un medidor de glucosa en el hogar (HemoglucoTest®). Esta bomba también puede permitir a los usuarios un seguimiento de los patrones de concentración de glucosa e identificar episodios de hipo e hiperglucemia. Puede brindar gráficos de tendencias de la dirección y tasa de las fluctuaciones en los niveles de glucosa y otros que revelan los efectos de la dieta, el ejercicio, la insulina y la medicación, en los niveles de glucosa. También, otra herramienta con la que cuenta la bomba es el sistema de alertas tanto para hipoglucemias como para hiperglucemias, además de que puede suspender hasta dos horas la administración de insulina basal en caso de hipoglucemia.

Debido a que la bomba utiliza solamente insulina rápida o ultra-rápida, cualquier interrupción en la infusión (por atascamiento, mal funcionamiento, o pérdida de la potencia de insulina) puede producir hiperglucemia dentro de las dos a cuatro horas subsiguientes o el comienzo rápido de un episodio de ceto-acidosis diabética dentro de las cuatro a diez horas. Por esta razón, los pacientes deben llevar siempre un *kit* de emergencia con suministros de insulina, jeringas, hemoglucoTest, y test de cetonas urinarias.⁵

En el año 2013 la Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) aprobó una bomba de insulina, llamada páncreas artificial, que realiza mediciones instantáneas del nivel de glucosa e informa a un sistema de control en “asa cerrado”, que regula automáticamente la dosis exacta de insulina que administra el sistema infusor de insulina en cada momento, sin requerir la intervención del paciente. Se le puede asociar administración de glucagón con el fin de evitar hipoglucemias. La dificultad que presentan estas bombas es la dosis de infusión de insulina, por lo que se encuentran es fase experimental.^{8;9}

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de bombas de infusión continua de insulina en pacientes diabéticos.

4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (MEDLINE, Cochrane, CRD, DARE, NHS EED), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: (((Diabetes Mellitus[Mesh] OR Diabet*[tiab]) AND (Programmable Implanta*[tiab] OR automatedinsulin*[tiab] OR Sensor-augmented[tiab] OR automaticinsulin*[tiab] OR SAP[tiab])) OR ((InsulinInfusionSystems[Mesh] OR InsulinPump[tiab]) ("insulininfusionsystems"[MeSHTerms] OR InsulinPump[tiab] OR (insulininfusion[tiab] OR insulininfusions[tiab]) AND Autom*[tiab])) AND (Hypoglycemia[Mesh] OR Hypoglycemi*[tiab] OR Insulin Shock*[tiab] OR Insulin coma*[tiab])).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis, estudios clínicos aleatorizados y controlados, guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas y políticas de cobertura de otros sistemas de salud, cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Se incluyeron cinco RS con meta-análisis (tres sobre pacientes con DM tipo I y tipo II, tres que incluían solo pacientes con DM tipo I, otra solo con pacientes con DM tipo II y una en mujeres embarazadas con DM tipo I. Adicionalmente, se encontraron siete ECAs no incluidos en las RS, uno para bombas de insulina vs múltiples dosis de insulina, dos que comparaban bombas de insulina con o sin sensor de monitoreo de glucosados que comparaban bombas con suspensión automática de insulina y dos para páncreas artificial. Se incluyeron dos ETS, siete guías de práctica clínica y catorce políticas de cobertura.

Se describen los principales resultados:

Bombas de insulina con o sin sensor de monitoreo de glucemia.

Pickup y colaboradores realizaron un meta-análisis en el año 2013 de doce ECAs de alta calidad metodológica publicados entre los años 2002 al 2009 que evalúan las tasas de hipoglucemias en pacientes con DM tipo I tratados con bomba de insulina en comparación con múltiples dosis de insulina. No hacen distinción entre bombas con o sin sensor de niveles de glucemia. No encontraron diferencias estadísticamente significativas (RR 1,56; IC95%: 0,96 - 0,55) en los episodios de hipoglucemia severa medidos como la tasa de hipoglucemias/100 pacientes año, cuando incluyen población adulta ni en niños. Cuando analizaron el subgrupo de niños encontraron diferencias significativas presentando una tasa mayor de hipoglucemias los niños que recibían múltiples inyecciones (RR 3,91; IC95%: 1,35 - 11,36; p=0,01).¹⁰

Golden y col.^{11,12} publicaron en 2012 un meta-análisis para la Agencia norteamericana para la investigación y calidad del cuidado de la salud (AHRQ, su sigla del inglés *Agency for Healthcare Research and Quality*) que incluyó 41 estudios. Para comparar la efectividad de bombas de insulina y múltiples dosis de insulina se incluyeron 28 ECAs (nueve en niños y adolescentes (rango edad: 4,4 a 18,9 años) y nueve en adultos con DM tipo I, cuatro en adultos con DM tipo II y seis en mujeres embarazadas con diagnóstico previo de DM tipo I o II. Los resultados fueron los siguientes:

En los niños y adolescentes con DM tipo I, nueve ECAs evaluaron el control glucémico al usar bombas de insulina o múltiples dosis de insulina. El promedio de edad fue de 16,5 años con un periodo de seguimiento de 52 semanas. El meta-análisis mostró una diferencia estadísticamente no significativa pero clínicamente relevante en la disminución de la hemoglobina glicosilada de -0,14% (IC95%: -0,48-0,20) a favor de las bombas de insulina tanto en menores como mayores de 12 años. No se encontraron diferencias significativas para los puntos finales de hipoglucemia nocturna, hipoglucemia severa e hiperglucemias ni en la calidad de vida.

En los adultos con DM tipo I se incluyeron nueve ECAs, el tiempo de seguimiento fue de cinco semanas a un año. No se incluyeron pacientes mayores de 65 años y el tiempo medio de uso de insulina en este grupo de pacientes fue entre 14 y 25 años. Se realizó meta-análisis de cuatro estudios que mostró una disminución estadísticamente significativa de los niveles de hemoglobina glicosilada a favor de las bombas de insulina (-0,3%; IC95%: -0,58- 0,002). Este hallazgo estuvo influenciado por uno de los estudios que enroló pacientes con niveles de hemoglobina glicosilada muy elevados (mayores a 9% vs 7 a 8% en el resto de los estudios). Un re-análisis excluyendo este estudio no mostró diferencias en la reducción de la hemoglobina glicosilada. En la valoración de episodios de hipoglucemia severa, estudios heterogéneos, mostraron un aumento estadísticamente significativo en los pacientes tratados con bomba vs los tratados con múltiples dosis de insulina (RR 1,30; IC95%: 1,18-1,42).

En los adultos con DM tipo II se incluyeron cuatro ECAs, sólo uno con pacientes mayores de 60 años. El meta-análisis no mostró diferencia en la reducción de niveles de hemoglobina glicosilada con el uso de bombas (-0,16%; IC95%: -0,42- 0,09) como tampoco en hipoglucemias severas (RR 0,76; IC95%: 0,26-2,19).

En las mujeres embarazadas con antecedentes de DM tipo I seis estudios observacionales no mostraron diferencias significativas para hipoglucemia severa (RR 0,78; IC95%: 0,88-1,20) o hipoglucemia neonatal (RR 1,01; IC95%: 0,86-1,20).

En la comparación de bombas de insulina con sensor de medición de glucemia vs bombas sin sensor se incluyeron cuatro ECAs que incluían niños y adultos con un tiempo de seguimiento

entre quince semanas a un año. El meta-análisis mostró una reducción estadística y clínicamente significativa en la reducción de los niveles de hemoglobina glicosilada a favor de las bombas de insulina con sensor. (Diferencia -0,68; IC 95%: -0,81 - 0,54). Pero no se encontró diferencias en las tasas de hipoglucemia severa.

La Revisión Cochrane realizada por Langendam y colaboradores publicada en el año 2012 sobre los sistemas de monitoreo continuo de glucosa, evalúa dos ECAs en donde comparan el uso de bombas de insulina con sensor de monitoreo continuo de glucemia vs control continuo de glucemia más dosis múltiple de insulina.¹³ Se incluyeron 576 pacientes con DM tipo I. Se observó una disminución de hemoglobina glicosilada a los seis meses de seguimiento de -0,68 (IC95%:- 0,82 - 0,64) y a los doce meses de -0,60 (IC95%:-0,75 -0,45) en los pacientes con bombas con sensor de monitoreo continuo de glucemia. Con respecto a los episodios de hipoglucemia severa se evidenció que los pacientes que usaban monitoreo continuo y dosis múltiples de insulina mostraron un aumento estadísticamente no significativo (4/43 en grupo de monitoreo continuo sin bomba de insulina vs 1/35 en grupo de bomba con sensor; RR 3,26; IC95%: 0,38- 27,82).

La Revisión Cochrane realizada por Miso y colaboradores publicada en 2010,¹⁴ comparó bombas de insulina y múltiples dosis de insulina en pacientes con DM tipo I. Incluyó 23 ECAs (N total=976) con un seguimiento de hasta 4 años. Los principales resultados finales analizados fueron: control glucémico (hemoglobina glicosilada, glucemia media diaria, glucemia en ayunas o glucemia post-prandial); episodios de hipoglucemia; y calidad de vida. La diferencia de la media de la hemoglobina glicosilada fue estimada en -0,3% (IC95%: -0,4 a -0,1) a favor de bombas de insulina (p=0,001). Respecto a la diferencia de la media diaria de glucemia, en menores de 18 años, no se encontraron diferencias significativas, mientras que en mayores de 18 fue de -18 mg/dl (IC95%: -27 a -9) a favor de bombas de insulina. En lo referido a la glucemia en ayunas, se reportó una diferencia de la media de -14 mg/dl (IC95% -24 a -4) a favor de bombas de insulina. No se encontraron diferencias significativas en la glucemia post-prandial. Los eventos de hipoglucemia no han podido meta-analizarse dado que cada estudio utilizó diferentes escalas para definirla, pero los datos indicarían que bombas de insulina sería mejor que múltiples dosis de insulina para reducir los eventos de hipoglucemia severa (ocho de quince estudios reportaron una reducción del 50% en la frecuencia de estos eventos). Respecto a calidad de vida, los usuarios de bombas de insulina tendrían mejoras más importantes que los que utilizan múltiples dosis de insulina. En cuanto a los requerimientos diarios de insulina, se reportó una diferencia de medias de -7U (IC95%: -11 a -3) a favor de bombas de insulina.

Respecto a los efectos adversos, se reportaron 19 eventos sin especificar en el grupo con bombas de insulina y 10 en el grupo con múltiples dosis de insulina; se produjo un caso de

ceto-acidosis en ambos grupos. Ningún estudio reportó reacciones adversas graves, excepto uno que registró 33 efectos adversos severos en el grupo bombas de insulina y 58 en el grupo múltiples dosis de insulina.

Cummins y col. publicaron en 2010 una revisión sistemática y una evaluación económica que incluyó 74 estudios (16 ECAs, 48 estudios observacionales, seis ECAs en embarazadas y cuatro revisiones sistemáticas), con fecha de búsqueda de 2002 a 2007 y un seguimiento de al menos 12 meses.¹⁵ Respecto al control de la glucemia en DM tipo I, un estudio en niños y adolescentes reportó una reducción de la hemoglobina glicosilada de 1% ($p < 0,05$), tomando 0,5% como una diferencia clínicamente significativa. En adultos no se reportaron diferencias. En la DM tipo II, un ECA no halló diferencias, mientras que uno reportó una diferencia clínica pero no estadísticamente significativa de 0,5% y otro una reducción de 0,9% ($p < 0,03$) a favor de las bombas de insulina. En cuanto a la hipoglucemia, no se encontraron diferencias ni en DM tipo I ni II. Los estudios observacionales en cambio sí mostraron reducciones considerables de la hipoglucemia con bombas de insulina. En lo que respecta a las dosis de insulina utilizadas, un ECA mostró una significativa caída de la dosis a las 24 semanas en pacientes con DM tipo I y bombas de insulina (0,7 unidades/kg/día a 0,4 unidades/kg/día) sin reportarse diferencias para DM tipo II. Para calidad de vida, en DM tipo I no se reportaron diferencias, mientras que para DM tipo II, un ECA mostró mejoras significativas mientras el otro no. En embarazadas no se reportaron diferencias en el control glucémico ni en los resultados fetales y maternos. El estudio de costo-efectividad afirma que las bombas de insulina son costo-efectivas.

Padmini y col. realizaron en el año 2015 una revisión sistemática del uso de bombas de insulina vs múltiples dosis de insulina en mujeres embarazadas con DM. Se incluyeron siete cohortes (una prospectiva y seis retrospectivas) de mujeres embarazadas con DM tipo I (N = 14 a 86). Demostraron que ambos tratamientos reducen los niveles de hemoglobina glicosilada sin significancia clínica ni estadística (Diferencia -0,2; IC95%: -0,2 - 0,7). Así también el meta-análisis no demostró diferencias en hipoglucemias maternas, parto pre-término y anomalías fetales (RR 1,03; IC95%: 0,92-1,15). Se encontraron cinco ECAs no incluidos en las RS, uno comparaba bombas de insulina vs múltiples dosis de insulina, dos que comparaban bombas de insulina con o sin sensor de monitoreo de glucosa y dos que comparaban bombas de insulina con suspensión automática de dosis de insulina.¹⁶

Reznik y col. publicaron en el año 2014 un ECA que comparaba el uso de bombas de insulina vs múltiples dosis de insulina en pacientes con DM tipo II con mal control de niveles de glucemia (niveles de hemoglobina glicosilada mayores a 9%).¹⁷ La edad de los pacientes fue entre 30 a 75 años. Los pacientes (N = 495) fueron aleatorizados a bomba de insulina o múltiples dosis de insulina. A los seis meses la media de niveles de hemoglobina glicosilada

disminuyó 1,1% (DS 1,2) en el grupo bomba de insulina vs 0,4% (DS 1,1) en el grupo múltiples dosis de insulina. La dosis de insulina fue de 97 U (SD 56) vs 122 U (DS 122) respectivamente. No hubo diferencia significativa en ganancia de peso. No hubo episodios severos de hipoglucemia y ceto-acidosis.

Battelino y col. publicaron en el año 2012 un ECA cruzado en donde comparaba el uso de bombas de insulina con sensor de monitoreo continuo de glucemia vs bombas de insulina sin sensor.¹⁸ Se incluyeron 153 niños y adultos que presentaban DM tipo I en tratamiento con bombas de insulina que nunca hubieran usado monitores de control continuo de glucemia. Se los aleatorizó a seis meses de tratamiento con bombas de insulina sin monitoreo continuo, y periodo de cuatro meses de tratamiento habitual y un periodo de otros seis meses de bombas de insulina con monitoreo continuo. El objetivo primario fue evaluar la disminución de niveles de hemoglobina glicosilada y episodios de hipoglucemia. La disminución de niveles de hemoglobina glicosilada fue de 0,46 (IC95%:0,32-0,55) a favor de bombas de insulina con sensor en todos los pacientes a los seis meses. La diferencia en niños fue de 0,46 (IC95%: 0,26-0,66) en niños y de 0,41 (IC95%:0,28-0,55) en adultos. Los niveles de hemoglobina glicosilada volvieron a sus valores basales durante los cuatro meses que los pacientes permanecieron en su tratamiento habitual (sin sensor). No encontró correlación estadísticamente significativa entre el tiempo de uso del sensor vs la disminución de niveles de hemoglobina glicosilada. Durante el periodo de uso de sensor, los bolos de insulina administradas fueron mayores en el periodo de uso de monitoreo continuo (6,8 DS2,5 vs 5,8 DS 1,9; $p < 0,0001$) sin diferencia en la dosis de insulina usada (49 DS23,4 vs 47 unidades DS 22,3). Con respecto a episodios de hipoglucemia severa no hubo diferencia estadísticamente significativa (cuatro episodios en periodo con sensor -5,7 hipoglucemias/100 pacientes año vs 2 episodios en periodo sin sensor -2,83 hipoglucemias /100 paciente año).

Kordonouri y col. publicaron en el año 2010 un ECA en donde comparaban el uso de bombas de insulina con sensor vs sin sensor en niños.¹⁹ Se aleatorizaron 160 niños con una edad promedio de 8,7 años (DS 4,4) con seguimiento durante doce meses. Se evaluó la disminución de niveles de hemoglobina glicosilada. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la disminución de niveles de hemoglobina glicosilada (7,1%;IC95%:6,8 - 7.4 en bombas con sensor vs 7,6% IC95%: 7,3-7,9 en bombas sin sensor). No se encontró asociación entre la disminución del tiempo de uso de bombas con sensor y la disminución de los niveles de hemoglobina glicosilada. En el grupo de pacientes que eran tratados con bombas sin sensor se produjeron cuatro episodios de hipoglucemia severa y ninguno en el grupo de pacientes con bombas de insulina con sensor.

Este grupo de pacientes se los re-evaluó doce meses después de terminado el periodo de seguimiento. No se encontraron diferencias en la disminución de niveles de hemoglobina

glicosilada luego de dos años de tratamiento con bombas con sensor de monitoreo continuo de glucosa (7,4; DS 1 vs 7,7; DS1, 3; p=0,23). Los niveles de péptido C en ayunas disminuyeron levemente a los 24 meses en el grupo tratado con bombas de insulina con sensor(0,02;DS 0,18 vs 0,07; DS 0,11 mg/dl; p=0,046).¹⁹

Bergental y col. publicaron un ECA donde comparaban el uso de bombas de insulina con suspensión automática de dosis de insulina vs bomba de insulina (N=247) durante tres meses. Se aleatorizaron pacientes con una edad 16 a 70 años, con antecedentes de DM tipo I que presentaban niveles de hemoglobina glicosilada entre 5,8 a 10 g% y se encontraban en tratamiento durante los últimos seis meses con bombas de insulina. Se evaluó como objetivo primario la disminución de niveles de hemoglobina glicosilada en pacientes que presentaran episodios de hipoglucemia nocturna (niveles de glucemia menor a 64 mg/% producida entre las 10 pm y las 8 am). El cambio en los niveles de hemoglobina glicosilada fue insignificante en ambos grupos. Los episodios de hipoglucemia nocturna fueron menos frecuentes en el grupo de bomba con suspensión automática (31,8%) que en el grupo control (1,5; DS 1,0 vs 2,2 DS 1,3 paciente/semana;p=0,001). En el grupo control ocurrieron cuatro episodios de hipoglucemia nocturna severa.²⁰

Trang y col. publicaron un ECA donde comparaban el uso de bombas de insulina con suspensión automática de insulina vs bombas insulina para evaluar episodios de hipoglucemia. Se aleatorizaron 96 pacientes con una edad promedio de 18 años (DS 11,8) con un periodo de seguimiento de seis meses. La tasa de episodios de hipoglucemia se redujo de 28 a 16 en pacientes con bomba de insulina estándar vs 175 a 35 en el grupo bomba de insulina con suspensión automática. La tasa de incidencia ajustada fue de 34,2 episodios de hipoglucemia 100 pacientes mes (IC95%: 22-53) en el grupo bomba de insulina estándar vs 9,5 (IC95%: 5,2-17,4) en el grupo bomba de insulina con suspensión automática. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la disminución de niveles de hemoglobina glicosilada(7,4; IC95%: 7,2 - 7,6 vs 7,6; IC 95%: 7,2 - 7,7).²¹

Páncreas artificial

Russel y col. publicaron en el año 2014 un ECA para comparar páncreas artificial vs bombas de insulina en adolescentes (N = 32) y adultos (N = 20) con DM tipo I.²² Se realizó un estudio cruzado cuya duración con cada tratamiento fue de cinco días. Los adultos presentaron un promedio de niveles de glucosa de 133 mg/dl (DS 13) en el período de uso del páncreas artificial vs 159 mg/dl (DS 30) en el periodo de uso de bombas de insulina (p=0,01). El porcentaje de episodios de niveles de glucosa menor a 60 mg/dl fue de 4,1% vs 7,3 % respectivamente. Los adolescentes también presentaron niveles de glucemia más bajos (138 mg/dl; DS 18 vs 157 mg/dl; DS 27) pero el tiempo de episodios de glucemias menores a 60 mg/dl fue igual para ambos tratamientos (6,1% vs7,6%; p=0,23).²³

Dauber y col. realizaron un estudio cruzado aleatorizado en donde se comparó el uso de bombas de insulina vs páncreas artificial en diez niños (edad seis meses a siete años) hospitalizados con DM tipo I.²⁴ El objetivo primario fue evaluar el tiempo de permanencia de niveles de glucemia entre 110 a 200 mg/dl durante la noche. Ambas terapias se aplicaron durante doce horas en dos días consecutivos. La media de glucosa nocturna fue de 209 mg/dl (DS 18) cuando se usó bombas de insulina vs 178 mg/dl (DS 10) cuando se usó páncreas artificial ($p=NS$). El tiempo en el cual los pacientes presentaron niveles de glucemia rango fue 3,2 vs 5,3 horas, respectivamente ($p=NS$). Tampoco hubo diferencias en episodios de hipoglucemia nocturna.

5.1 Guías de práctica clínica

Se encontraron siete GPC de la India, Argentina, Estados Unidos, Europeas, Inglesas.^{1,25-30}

Bombas de Insulina sin sensor

Las distintas guías de Inglaterra coinciden con las recomendaciones realizadas por el organismo de evaluación de tecnologías del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*).^{28,30}

Sugieren que las bombas de insulina están indicadas en pacientes adultos y niños con DM tipo I:

- Cuando el esquema de múltiples dosis de insulina falla y se ha probado diferentes análogos de insulina.
- Intentando alcanzar niveles target de hemoglobina glicosilada con múltiples dosis de insulina presentan eventos invalidantes de hipoglucemia, o los niveles de hemoglobina glicosilada permanecen altos ($\geq 8,5\%$) con múltiples dosis de insulina.
- Pacientes con episodios de hipoglucemia no controlada o de causa desconocida.
- Pacientes que han sido educados para el uso de las bombas por equipo interdisciplinario.
- Pacientes diabéticas embarazadas.
- Las bombas de insulina no están recomendadas para pacientes con DM tipo II.

También recomiendan bombas de insulina en menores de 12 años con DM I en quienes el uso de múltiples dosis de insulina se considera impracticable o inapropiado. Se recomienda iniciarla únicamente por un equipo especializado entrenado compuesto por un médico interesado especialmente en bombas de insulina, un/a enfermero/a especialista en diabetes y un dietista. Este equipo debería proveer programas de educación estructurados y aconsejar sobre dieta, estilo de vida, ejercicios adecuados. La terapia con bombas de insulina en adultos y niños

mayores de 12 años, debería continuarse siempre que las mejoras en el control glucémico se mantengan, evidenciadas con una caída en la hemoglobina glicosilada o una reducción sostenida de los episodios de hipoglucemia. Los objetivos apropiados de tales mejoras deberían ser establecidos por un médico responsable, en discusión con quien está recibiendo el tratamiento o su cuidador.

La Asociación Estadounidense de Endocrinólogos Clínicos(AACE) en las GPC del año 2014²⁶ sugieren que las bombas de insulina estarían indicadas en pacientes adultos con DM tipo I, o II que presenten insulinopenia que requieran tratamiento con insulina intensivo. Además que frecuentemente se realizan cuatro o más inyecciones de insulina, o cuatro o más auto-monitoreo de la glucemia diarias, y que está motivado para realizar un control más estricto de la glucemia, encontrándose física e intelectualmente preparado para iniciar y mantener la terapia con bomba, además de estar acompañado por un equipo de salud multidisciplinario. En los pacientes pediátricos sugieren que está indicada en pacientes que con el tratamiento insulínico no controlan los niveles de hemoglobina glicosilada y/o presentan hipoglucemias severas, fluctuaciones en los niveles de glucemia y/o presenten complicaciones macro o microvasculares. En mujeres embarazadas para mantener niveles adecuados de glucemia, pero debe suspenderse su uso ante la presencia de hipoglucemias. En los pacientes que requieran hospitalización solo en el caso que el paciente pueda continuar manejando la bomba de insulina o se posea personal capacitado para su uso. Hacen referencia en la importancia de re-entrenar a todos los pacientes que tengan indicado uso de bombas de insulina periódicamente.

Respecto a la indicación de bombas de insulina para DM tipo I estos deben cumplir los siguientes criterios:

- Diabetes lábil de difícil control.
- Episodios frecuentes de hipoglucemia y/o hiperglucemia de causa desconocida.
- Sensibilidad a la insulina.

Respecto a la DM tipo II, especifica que éstos deben cumplir uno o todos los siguientes:

- Péptido C positivo pero con un control sub-óptimo en un programa de inyecciones basales o en bolo.
- Fenómeno del amanecer importante.
- Estilo de vida errático.
- Resistencia a la insulina severa candidato a 500 U de insulina.

En los niños, AACE aclara que la bomba no reduciría necesariamente la hemoglobina glicosilada, aunque estaría asociada a un riesgo reducido de ceto-acidosis diabética asociada a hospitalizaciones.

La Asociación Estadounidense de Diabetes declara que la bomba con sensor sería una herramienta útil en pacientes seleccionados con DM tipo I menores de 25 años, y podría ser útil en niños, adolescentes y adultos jóvenes, aunque la evidencia no es fuerte. Además afirma que el sensor de glucosa podría ser una herramienta suplementaria en aquellos pacientes con episodios de hipoglucemia.²⁹

La Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica recomienda bombas de insulina para aquellos niños y adolescentes diabéticos con: hipoglucemia severa recurrente, fluctuaciones amplias de la glucemia sin importar la hemoglobina glicosilada; control sub-óptimo de la glicemia; complicaciones micro-vasculares y/o factores de riesgo para complicaciones macro vasculares; control metabólico bueno pero un régimen de insulino terapia que compromete la calidad de vida.²⁷

El Consenso de médicos de la India del año 2014,²⁵ sugiere indicar el uso de bombas de insulina sin especificar su asociación con sensores que monitorean niveles de glucemia en las siguientes indicaciones:

- En cualquier paciente en tratamiento con insulina para mejorar la calidad de vida.
- Pacientes que no presentan niveles de hemoglobina glicosilada normales cuando se encuentran en tratamiento con múltiples dosis de insulina.
- Pacientes que requieren altas dosis de insulina.
- Pacientes que presentan complicaciones relacionadas a la DM (neuropatía, nefropatía, etc.).
- Pacientes con niveles de glucosa fluctuante de difícil control.
- Mujeres embarazadas con DM.
- No está recomendado en pacientes hospitalizados.

La Asociación Estadounidense de Endocrinólogos Clínicos (en inglés *American Association of Clinical Endocrinologists*) pondera al monitor continuo de glucosa (independientemente del uso de bomba como una consideración clínica para la DM I con control glucémico inestable y para pacientes que no logran alcanzar niveles aceptables de hemoglobina glicosilada. Afirman que es particularmente válido en detectar la hipoglucemia nocturna no reconocida y la hiperglucemia post-prandial.²⁹

La GPC de Argentina sobre el tratamiento de pacientes con DM tipo II del Ministerio de Salud no hace mención sobre el uso de bombas.¹

Ontario (2008) recomienda el uso de bombas de insulina en aquellos pacientes con DM que no han tenido éxito en el uso de múltiples dosis de insulina, desean y son capaces de usar la bomba de infusión continua de insulina. Además deben demostrar un compromiso en el auto-monitoreo de la glucemia, un apropiado y seguro uso de la bomba, y participar en un programa de educación y una asistencia regular a la clínica de DM.³¹

5.2 Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

El Instituto de evaluaciones económicas de Canadá Alberta en su informe sobre bombas de insulina en DM tipo I realizaron una revisión sistemática sobre el uso de bombas de insulina en DM tipo I en el año 2012.³² Concluyen que la evidencia disponible no muestra que el uso de bombas de insulina reduzca significativamente los episodios de hipoglucemia severa cuando se comparan múltiples dosis de insulina independientemente de la edad o embarazo. Se evidencia que ambos tipos de tratamientos reducen los niveles de hemoglobina glicosilada en forma significativa, siendo los niveles más bajos cuando se usa bomba de insulina. Hacen referencia que los estudios no tienen seguimientos mayores a dos años y que ninguno evalúa complicaciones a largo plazo como retinopatía, enfermedad cardiovascular y renal.

El Servicio de evaluaciones de tecnología en salud de Ontario realizó una evaluación de bombas de insulina continua en el tratamiento de la DM tipo I y tipo II en adultos.³³ Concluyen, cuando evalúan cuatro ECAs de baja calidad metodológica, que el uso de bombas de insulina en DM tipo I y dos para DM tipo II disminuyen los niveles de hemoglobina glicosilada cuando se compara con múltiples dosis de insulina pero el nivel de reducción no presenta relevancia clínica en pacientes mayores de 19 años con DM tipo I. No se pudo demostrar diferencias en episodios de hipoglucemia severa. El uso de bombas de insulina en DM tipo I es costo-efectivo para pacientes con DM tipo I cuando se compara con múltiples dosis de insulina pero no es costo-efectivo en pacientes DM tipo I ni en el subgrupo de pacientes mayores a 65 años.

5.3 Políticas de cobertura

Los financiadores de salud encontrados poseen políticas de cobertura sobre bombas de insulina donde definen las condiciones que deben presentar los pacientes. Sólo dos financiadores estadounidenses tienen políticas de cobertura específicas sobre bombas de insulina con sensor de glucemia. La cobertura del uso de monitores de control de glucemia tiene políticas de cobertura específicas.

Bombas de insulina

El Programa Médico Obligatorio (PMO) cubre las bombas de insulina, teniendo esta tecnología de recuperado por el *Sistema Único de Reintegro* de la Superintendencia de servicios de salud (Psur).³⁴

Se deben cumplir con todos los siguientes criterios:

1. Tener suficiente capacidad intelectual para leer, retener la información y realizar los ajustes necesarios en la dosis de insulina, habida cuenta que su mal uso conlleva un grave riesgo, en tal sentido vale destacar que las bombas no siempre son sistemas inteligentes que modifiquen automáticamente la velocidad y/o cantidad de insulina a administrar.
2. Haber realizado un programa educativo sobre el cuidado en la diabetes.
3. Haber mantenido un programa de inyecciones múltiples (como mínimo tres diarias), con autoajustes frecuentes de la dosis de insulina y haber realizado autocontroles de glucemia, con una frecuencia media de cuatro controles diarios, durante los dos meses previos a la indicación de la bomba, experimentando durante el mismo algunas de las siguientes circunstancias:
 - Hemoglobina glicosilada > 7,0%.
 - Historia de hipoglucemia recurrente.
 - Amplias variaciones en la glucemia preprandial.
 - Fenómeno del alba con glucemias que superen los 200 mg/dl.
 - Historia de variaciones glucémicas severas.

Criterios adicionales por grupos

a) Adultos o niños > 12 años con diabetes tipo I:

- Episodios de hipoglucemia frecuentes o de aparición súbita que originan en el paciente un estado de inestabilidad y preocupación constante ante la posibilidad de ocurrencia de otro episodio, y, consecuentemente un impacto negativo en su calidad de vida; o hipoglucemias silentes.
- Niveles de hemoglobina glicosilada que se mantienen elevados (8,5% o más) a pesar de múltiples inyecciones diarias, incluyendo el uso de análogos de insulina de acción prolongada.
- Evolución acelerada de las complicaciones crónicas.

b) Niños < 12 años con diabetes tipo I:

Como alternativa terapéutica si el tratamiento con múltiples inyecciones diarias no es práctico o se considera inapropiado.

c) Mujer con diabetes tipo I, cursando embarazo o planificando embarazo con mal control de glucemia a pesar del tratamiento intensivo.

Los siguientes financiadores de salud Medicare³⁵, Medicaid³⁵, CIGNA³⁶, Scott & White Health Plan (2011)³⁷, Health Partners Plans³⁸, Anthem³⁹, Scott & White Health Plan³⁷, AETNA⁴⁰, *Blue Cross & Blue Shield Association*⁴¹, *Well Care Health Insurance*⁴² coinciden en dar cobertura al uso de bombas de insulina cuando cumplen con los siguientes criterios:

Para DM tipo I deben cumplirse las siguientes condiciones:

- Completar el Programa educativo de auto-manejo de la DM, y
- Estar bajo múltiples dosis de insulina con frecuentes ajustes de la dosis de insulina en los seis meses previos, y
- Realizar auto-monitoreo de la glucemia al menos cuatro veces al día durante los dos meses previos al inicio del uso de la bomba, y
- Hemoglobina glicosilada >7% y/o historia de hipoglucemia recurrente y/o; fluctuaciones amplias de la glucemia antes de las comidas; y/o glucemia en ayunas >200 mg/dl.

Para DM tipo II se deben cumplir además los siguientes criterios:

- Péptido C en ayunas mayor o igual a 110% del límite mínimo normal para el laboratorio de referencia y una obtención concurrente de glucemia en ayunas mayor o igual a 225 mg/dl; y/ o insuficiencia renal (clearance de creatinina menor o igual a 50 ml/min. Y el nivel de péptido C en ayunas mayor o igual a 200% del mínimo normal del laboratorio.

Humana(2011) cubre bombas de insulina en aquellos sujetos que cumplan todos los criterios descriptos pero no especifica el tipo de DM.⁴³

Scott & White Health Plan(2011) también coincide con los criterios de CIGNA para autorizar la cobertura de bombas de insulina.³⁷

AETNA(2011) considera que las bombas de insulina son necesarias en aquellas personas con DM, adultos o adolescentes mayores a 12 años que poseen anticuerpos positivos contra las células beta del páncreas o péptido C en ayunas menor o igual a 110% del límite inferior del laboratorio, y niños de 12 años o menos con DM tipo I.⁴⁰

Health Partners Plan(2011) especifica las indicaciones de cobertura de bombas de insulina en pacientes diabéticos que: fueron evaluados por un endocrinólogo y forman parte de un plan de cuidado integral de manejo de la DM; realizan auto-monitoreo de glucosa mayor o igual a 4 veces al día y se suministra inyecciones de insulina mayor o igual a 3 veces al día; y están aptos para entender y usar el dispositivo, tienen visión intacta y sin desórdenes psicológicos o neurológicos que podrían dificultar el uso de la bomba.³⁸

Bombas de insulina con sensor de monitoreo de niveles de glucemia

CIGNA³⁶ y Scott & White Health Plan³⁷ cubren la infusión subcutánea continua de insulina combinada e integrada al sistema de auto-monitoreo de glucosa si es médicamente necesario para el uso a largo plazo en el tratamiento de alguna de las siguientes condiciones:

1. DM tipo I en mayores de 25 años.
2. DM tipo I de 24 años o menos con eventos recurrentes de hipoglucemia severa (<50mg/dl) aún con las correctas modificaciones de la terapia insulínica y compliance con automonitoreo frecuente de la glucemia (al menos 4 veces al día).
3. DM tipo II con eventos recurrentes de hipoglucemia severa (<50mg/dl) aún con las correctas modificaciones de la terapia insulínica y compliance con automonitoreo frecuente de la glucemia (al menos 4 veces al día), y alguno de los siguientes:
 - a) Péptido C en ayunas menor o igual a 110% del límite mínimo normal para el laboratorio de referencia y una obtención concurrente de glucemia en ayunas menor o igual a 225 mg/dl.
 - b) Insuficiencia renal con creatinina menor o igual a 50 ml/min. Y el nivel de péptido C en ayunas menor o igual al 200% del mínimo normal del laboratorio.

Humana⁴⁴ nombra las indicaciones para el uso de bomba externa de insulina combinada con sensor de glucosa:

1. Criterios para el uso de la bomba externa de insulina, y
2. Criterios para el uso a largo plazo del sistema de monitoreo continuo de la glucosa, y
3. Los miembros no tienen los dispositivos existentes que sean totalmente funcionales y dupliquen el mismo propósito que el sensor con comunicación inalámbrica a una bomba externa de insulina.

6. CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad no ha podido demostrar, en forma general, que el uso de bombas de insulina pueda mejorar el control glucémico o reducir las hipoglucemias en comparación con tratamientos de múltiples dosis de insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo I o II en niños, adultos y mujeres embarazadas. En la comparación entre los distintos tipos bombas, las que poseen sensores de monitoreo de glucemia podrían mejorar el control de la hemoglobina glicosilada sin disminuir la cantidad de episodios de hipoglucemia.

Las bombas de suspensión automática podrían reducir los episodios de hipoglucemia severa y las nocturnas.

A pesar de que la evidencia no ha terminado de aclarar la relevancia clínica de su uso, las bombas de insulina suelen estar recomendadas por las GPC y cubiertas por los financiadores de salud en diabéticos mal controlados. La elección del tipo de bomba dependerá del tipo de problema que presente el paciente (mal control glucémico y de los niveles de hemoglobina glicosilada y/o hipoglucemias severas).

BIBLIOGRAFÍA

1. Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. 2012. www.epidemiologia.anm.edu.ar.
2. Ministerio de Salud Argentina. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2013. <http://www.msal.gov.ar/images/stories/publicaciones/pdf/11.09.2014-tercer-encuentro-nacional-factores-riesgo.pdf>.
3. Karliner L. Continuous Glucose Monitoring Devices for Patients with Diabetes Mellitus on Insulin. 2009. <http://www.medscape.com/viewarticle/717871>.
4. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases National Institutes of Health. The Diabetes Control and Complications Trial and Follow-up Study (DCCT). 2014. <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/control/#DCCT>.
5. López A P-R, Augustovski F, García Martí S. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Bombas de insulina con sensor de glucosa en pacientes diabéticos Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nro. 002. 2012. www.iecs.org.ar.
6. López A P-RA AF, García Martí S. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Bombas de insulina para el tratamiento de la Diabetes Mellitus Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nro. 006. 2012. www.iecs.org.ar.
7. Choudhary P SJ, Wang Y, et al. Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia: reduction in nocturnal hypoglycemia in those at greatest risk,. *Diabetes Care. Sep 2011;34(9):2023-2025*.
8. Daniela Elleri DBD, Roman Hovorka,. Closed-loop insulin delivery for treatment of type 1 diabetes. *BMC Medicine 2011, 9:120*. 2011.
9. Insulin pump risks and benefits: a clinical appraisal of pump safety standards, adverse event reporting and research needs. A Joint Statement of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group. *Diabetologia*. 2015.
10. John C. Pickup BM, D.Phil. The Evidence Base for Diabetes Technology: Appropriate and Inappropriate Meta-Analysis. *J Diabetes Sci Technol Vol 7, Issue 6, November 2013*. November 2013.
11. Sherita Hill Golden. Methods for Insulin Delivery and Glucose Monitoring in Diabetes: Summary of a Comparative Effectiveness Review. *Supplement to Journal of Managed Care Pharmacy JMCP August 2012 Vol. 18, No. 6*. 2012.
12. Golden SH BT, Yeh HC, et al. Methods for insulin delivery and glucose monitoring: comparative effectiveness. Comparative effectiveness review no. 57. (Prepared by Johns Hopkins Evidence-Based Practice Center under Contract No. HHS-290-2007-10061-I.) AHRQ Publication No. 12-EHC036-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. July 2012. Available at: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/.
13. Langendam M LY, Hooft L, DeVries JH, Mudde AH, Scholten RJPM,. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus (Review). *The Cochrane Collaboration*,. 2012.
14. Misso ML EK, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.2010;(1):CD005103*.
15. Cummins E RP, Snaith A, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of, and csiifdsr, 2010;14(11). eeHTA.
16. Padmini. 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. *JOURNAL OF WOMEN'S HEALTH Volume 24, Number 3*. 2015.
17. Yves Reznik. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial. *Lancet ; 384: 1265-72*. 2014.
18. T. Battelino & I. Conget & B. Olsen & I. Schütz-Fuhrmann. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia (2012) 55:3155-3162*. 2012.
19. Kordonouri O HR, Pankowska E, Rami B, Kapellen T. Sensor augmented pump therapy from onset of type 1 diabetes: late follow-up results of the Pediatric Onset Study. *Pediatric Diabetes : 13: 515-518*. 2012.
20. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *The New England journal of medicine*. Jul 18 2013;369(3):224-232.
21. Trang T. Ly M, DCH, FRACP; Jennifer A. Nicholas, RN, CDE, MSc (Nursing); Adam Retterath, BSc(Biomed)(Hons); Ee Mun Lim, MBBS, FRCPA, FRACP; Elizabeth A. Davis, MBBS, FRACP, PhD; Timothy W. Jones, MBBS, FRACP, MD. Effect of Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy

- and Automated Insulin Suspension vs Standard Insulin Pump Therapy on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes A Randomized Clinical Trial. 2015. <http://jama.jamanetwork.com/> Accessed 18 may 2015.
22. Steven J. Russell. Outpatient Glycemic Control with a Bionic Pancreas in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:313-25. June 2014.
 23. Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, et al. Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *The New England journal of medicine*. Jul 24 2014;371(4):313-325.
 24. Andrew Dauber. Closed-Loop Insulin Therapy Improves Glycemic Control in Children Aged 7 Years. *Diabetes Care* 36:222–227. 2013.
 25. Jothydev Kesavadev. Consensus Evidence-based Guidelines for Use of Insulin Pump Therapy in the Management of Diabetes as per Indian Clinical Practice. *supplement to Journal of the association of physicians of india* 2014;62.
 26. Grunberger G BT, Cohen AJ, et al. Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists Consensus Panel on insulin pump management. *Endocr Pract*. Sep-Oct 2010;16(5):746-762.
 27. Phillip M BT, H R. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group:consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the , Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society atISFP, and Adolescent Diabetes ebtADAat, 2007;30(6):1653-1662. EAftSoDDC.
 28. Hertfordshire. Diabetes Clinical Guidelines. July 2011. http://www.hertschs.nhs.uk/Library/Adult_Services/Diabetes/Diabetes%20Clinical%20Guidelines-V21.0%2027.07.10.updated%20Jun2012pdf.pdf.
 29. Endocrinologists; AAoC. Task Force for Insulin Pump Management. *Endocrine Practuce Vol 20 No. 5 May 2014* 463. 2014.
 30. Centre for Health Technology Evaluation at NICE. Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. July 2008 last modified: December 2014. <http://www.nice.org.uk/resource/ta151/html/p/diabetes-insulin-pump-therapy-costing-template?id=wxrf3v4434dkrt555xub7gfozm>.
 31. Adult Insulin Pump Program Ontario; 2008: ontario.ca/health-news.
 32. Institute of Health Economics. Alberta Canada. Insulin pump therapy for type 1 diabetes. *Edmonton AB: Institute of Health Economics*. March 2012. www.ihe.ca.
 33. Ontario Health Technology Advisory Committee in June. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) Pumps for Type 1 and Type 2 Adult Diabetic Populations. www.health.gov.on.ca/ohtas.
 34. Programa Médico Obligatorio. Res 201/2002. Buenos Aires: Superintendencia de Servicios de Salud; 2002: <http://www.sssalud.gov.ar/index/index.php?cat=pmo&opc=pmoprincipal>. Accessed 20 may 2015.
 35. Medicare. Medicare Coverage for Diabetes. 2013. <https://es.medicare.gov/>.
 36. CIGNA Medical Coverage Policy 2011. http://www.cigna.com/assets/docs/healthcareprofessionals/coverage_positions/mm_0087_coveragepositioncriteria_external_insulin_pumps.pdf.
 37. Scott & White Health Plan Insulin Pump and Continuous Glucose Monitoring. 2014 <https://swhp.org>.
 38. Health Plan Insulin pumps. 2014. <https://es.healthpartnersplans.com>.
 39. Anthem. External (Portable) Continuous Insulin Infusion Pump. 2014. http://www.anthem.com/medicalpolicies/guidelines/gl_pw_a053532.htm.
 40. Clinical Policy Bulletin: Diabetes Tests PaS, . AETNA; 2011,. http://www.aetna.com/cpb/medical/data/1_99/0070.html.
 41. Blue Cross & Blue Shield Association Medical Coverage Policy Insulin Infusion Pumps. 2012 www.bcbs.com/.
 42. WellCare Health Insurance. Insulin Pump, External and Subcutaneous Insulin Delivery. 2011 <https://www.wellcare.com>.
 43. Continuous Glucose Monitoring Systems and Insulin Pumps. sl: Humana MCPahcttnSacCG. http://apps.humana.com/tad/tad_new/Search.aspx?criteria=Continuous%20Glucose%,,.
 44. Continuous Glucose Monitoring Systems and Insulin Pumps. sl: Humana MCP. [:http://apps.humana.com/tad/tad_new/Search.aspx?criteria=Continuous%20Glucose%20Monitoring&searchtype=freetext](http://apps.humana.com/tad/tad_new/Search.aspx?criteria=Continuous%20Glucose%20Monitoring&searchtype=freetext). Accessed 20 may 2015.