

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS DE SALUD (CONETEC)

SISTEMA DE INFUSIÓN CONTINUA DE INSULINA CON SENSOR DE GLUCEMIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°16

Fecha de realización: Septiembre a Diciembre 2020

Fecha de publicación: Marzo 2021



Ministerio de Salud
Argentina

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS N° 16:

Sistema de infusión continua de insulina con sensor de glucemia en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1.

Comisión Nacional de Tecnologías de Salud / Ministerio de Salud (CONETEC/MSAL).

Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/conetec/informes-de-ets>

Contacto: *conetec.msal@gmail.com*

Conflictos de interés: No se presentaron.

GRUPO DE TRABAJO

El Grupo de Trabajo encargado de participar en la evaluación de la evidencia clínica y la elaboración de la evaluación económica bajo la Supervisión de las áreas operativas de la CONETEC fue el perteneciente a la **Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedARETS)**:

Jorgelina Álvarez – Gabriela Carrasco – Caterina Milone – Guadalupe Montero – Fernando Tortosa

Supervisión CONETEC:

Manuel Donato - Carlos González Malla - Ariel Izcovich - Santiago Torales

El presente informe es producto del trabajo colaborativo de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), dependiente del Ministerio de Salud de la Nación y creada por RM N° 623/2018. La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino.

En sus evaluaciones y recomendaciones, la CONETEC tiene en cuenta criterios de calidad, seguridad, efectividad, eficiencia y equidad, evaluados bajo dimensiones éticas, médicas, económicas y sociales. Sus resultados son consensuados mediante discusiones públicas y ponderados a través de un marco de valor explícito, con la participación de todos los actores involucrados en el proceso de toma de decisiones en salud.

Los informes y recomendaciones de esta comisión surgen de este proceso público, transparente y colaborativo, siendo de libre consulta y acceso para toda la sociedad.

RESUMEN EJECUTIVO

La diabetes mellitus es un problema de salud de gran prevalencia y representa una alta carga de enfermedad. La prevalencia mundial estimada de diabetes mellitus casi se ha duplicado (del 4,7% al 8,5%) en la población adulta en los últimos 20 años. La diabetes mellitus tipo 1 representa del 5 al 10% del total de las personas con diabetes mellitus, siendo su incidencia en Argentina de 9 cada 100.000 habitantes, manifestándose especialmente en el grupo etario menores a 15 años (niños y adolescentes) y en menor medida en el grupo de adolescentes y jóvenes de 15 a 30 años.

El manejo de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 con requerimiento de insulina presenta diferentes alternativas tecnológicas, tanto en nuevas formulaciones de insulina, dispositivos de automonitoreo, esquemas de administración optimizados y distintos sistemas de infusión subcutánea de insulina que pueden incluso combinar estos avances, con sugerencias de beneficios particulares sobre variables de resultado clínico en poblaciones de pacientes específicas.

El objetivo general del presente informe es evaluar la eficacia y seguridad de los sistemas de Infusión continua subcutánea de insulina con sensor de glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 hasta los 18 años de edad y en pacientes embarazadas, así como su impacto en los presupuestos sanitarios, en la equidad y en la salud pública. Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos, como así también en sociedades científicas, agencias reguladoras, financiadores de salud y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. Previo a la evaluación de la calidad de la evidencia, dos pares de investigadores evaluaron la confianza global de las revisiones sistemáticas mediante la herramienta Amstar-2 y el riesgo de sesgo de los ECAs incluidos se evaluaron previamente con la herramienta ROB-Cochrane. Las posibles divergencias fueron resueltas por un quinto investigador. Para la evaluación de la calidad de la evidencia incluida, se utilizó la metodología GRADE por medio de la aplicación GRADEpro. Para estimar el impacto de los costos en el sistema de salud se llevó a cabo un análisis de impacto presupuestario simulando escenarios de introducción de estas tecnologías en el cuidado de la población de pacientes diabetes mellitus tipo 1 objetivo.

Con respecto al uso de sistemas de infusión continua de insulina con sensor en comparación con esquemas optimizados de múltiples inyecciones diarias (estándar de tratamiento) en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1, se concluyó que existe incertidumbre sobre el efecto de la intervención sobre la prevención de episodios de cetoacidosis, la incidencia de episodios de hipoglucemia severa, la calidad de vida en niños de 12 a 16 años y podría asociarse con una disminución marginal en la media de HbA1C. En el análisis de subgrupo relacionado con sistemas de infusión continua de insulina con monitoreo continuo de glucemia (CGM o tipo híbrido) frente a múltiples dosis de insulina en relación a otros dispositivos con sensor de tipo no híbrido mostraron que podría asociarse con una disminución marginal de la HbA1C.

Con respecto a los dispositivos de infusión continua de insulina subcutánea comparado con múltiples inyecciones diarias en pacientes embarazadas con diabetes mellitus tipo 1, se concluyó que existe incertidumbre sobre el efecto de la intervención en la mortalidad perinatal, incidencia de parto pretérmino en la ganancia de peso materna en el embarazo mino (<37 semanas), en el promedio de HbA1C en el tercer trimestre, en la incidencia de macrosomía fetal, y en la incidencia de recién nacido de alto peso para la edad gestacional.

El resultado del análisis de impacto presupuestario de inclusión de esta tecnología aún en escenarios conservadores de inserción tiene como repercusión un importante incremento en el gasto, superando las estimaciones presupuestarias para inversión anual en innovación tecnológica.

Completando el análisis del marco de valor, el uso sistemas infusores de insulina con sensor continuo de glucemia tendría un impacto probablemente negativo sobre la equidad y para la salud pública. Por lo tanto, en el contexto actual y ante las condiciones evaluadas en el marco de valor y los parámetros de costos analizados, se recomienda no cubrir la tecnología en evaluación.

ÍNDICE

Contexto y Justificación	Pág. 6
Introducción	Pág. 7
Información Epidemiológica	Pág. 8
Descripción de la tecnología	Pág. 8
Objetivo y preguntas de investigación y cobertura	Pág. 9
Preguntas de investigación	Pág. 9
Preguntas de cobertura	Pág. 9
Métodos	Pág. 10
Búsqueda bibliográfica	Pág. 10
Pregunta pico y criterios de elegibilidad de los estudios	Pág. 11
Calidad de la evidencia	Pág. 11
Análisis de impacto presupuestario	Pág. 11
Resultados	Pág. 13
Evidencia Clínica	Pág. 13
Calidad de la evidencia clínica	Pág. 20
Evidencia económica	Pág. 23
Impacto presupuestario/estimación de costos	Pág. 23
Recomendaciones y políticas de cobertura	Pág. 26
Aportes de la sociedad civil y científica	Pág. 27
Participación de los pacientes	Pág. 27
Participación de las sociedades científicas	Pág. 28
Participación de áreas específicas del Ministerio de Salud	Pág. 30
Participación de la industria	Pág. 31
Conclusiones	Pág. 32
Proceso final de la evaluación	Pág. 33
Mesa Técnica	Pág. 33
Calidad de la evidencia	Pág. 33
Magnitud del beneficio	Pág. 33
Impacto económico	Pág. 33
Impacto en la equidad	Pág. 34
Impacto en la salud pública	Pág. 34
Mesa de recomendaciones	Pág. 35
Contribuciones recibidas luego de la Publicación del informe preliminar	Pág. 36
Referencias	Pág. 37

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

La Diabetes Mellitus es un problema de salud de gran prevalencia y representa una alta carga de enfermedad. Se comporta como un síndrome pan metabólico crónico secundario al metabolismo anormal de carbohidratos, caracterizado por presentar hiperglucemia secundaria a resistencia periférica de insulina o al déficit de la misma. Sin un control adecuado puede llegar a generar el desarrollo de complicaciones macro y microvasculares de manera sistémica, cuya morbimortalidad se asocia a cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética. Este impacto sistémico provoca afectación de la calidad de vida, hospitalizaciones, pérdida de productividad laboral, incrementando costos sanitarios y sociales.

En Argentina, según la 4^o Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, el 8,4% de la población argentina mayor de 18 años registró glucemia capilar elevada (≥ 110 mg/dl) en las mediciones bioquímicas de la encuesta. Se estima que DM1 representa el 5-10% de todos los pacientes con DM, donde la Sociedad Argentina de Diabetes y la Sociedad Argentina de Pediatría estiman una incidencia poblacional para DM1 de 9 por 100.000 habitantes para nuestro país. Los pacientes con DM1 requieren insulina exógena diariamente para lograr el control de la glucemia y monitoreo de glucemias. El tratamiento consiste en realizar ajustes según el momento del día, la ingesta, el ejercicio, los valores de glucemia e insulina. Actualmente, se han desarrollado diversos dispositivos que supervisan la glucosa intersticial y determinan respuestas automáticas en los infusores de insulina por medio de un software diseñado especialmente.

Se postula que sistema de infusión continua de insulina con sensor de glucemia podrían reducir la mortalidad y mejorara la calidad de vida y ayudar al control de la glucemia en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 menores de 18 años y embarazadas.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) es un problema de salud de gran prevalencia y representa una alta carga de enfermedad. Se comporta como un síndrome pan metabólico crónico secundario al metabolismo anormal de carbohidratos, caracterizado por presentar hiperglucemia secundaria a resistencia periférica de insulina o al déficit de la misma.¹ Sin un control adecuado puede llegar a generar el desarrollo de complicaciones macro y microvasculares de manera sistémica, cuya morbimortalidad se asocia a cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética. Este impacto sistémico provoca afectación de la calidad de vida, hospitalizaciones, pérdida de productividad laboral, incrementando costos sanitarios y sociales.

Si bien la última clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) es amplia y bien detallada, los principales tipos de Diabetes Mellitus son tipo 1 (DM1), tipo 2 (DM2) y Gestacional (DG), siendo la DM2 es la más común representando el del 85% al 90% de todos los casos.^{1,2} Según OMS, la prevalencia mundial de DM se ha duplicado del 4,7% al 8,5% en la población adulta en los últimos 30 años.³ En Argentina, según la 4^o Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, el 8,4% de la población argentina mayor de 18 años registró glucemia capilar elevada (≥ 110 mg/dl) en las mediciones bioquímicas de la encuesta.⁴

La adolescencia es un período de desarrollo intenso, constante, asociado a ciertas dificultades psicosociales y en donde se elabora la personalidad definitiva en su transición a la adultez.⁵ El diagnóstico de DM1 en esta etapa, su posterior curso crónico, la aparición de complicaciones y su complejo tratamiento suponen una sobrecarga significativa en términos no sólo clínicos sino psicosociales y afectivos, además de la adquisición de mayores conocimientos sobre la enfermedad y el desarrollo de hábitos necesarios. La Academia Americana de Pediatras de los Estados Unidos ha señalado que un tratamiento puramente médico resulta insuficiente, siendo necesaria la potenciación de sus capacidades adaptativas de desarrollo y transición hacia una adultez sana y productiva.⁶ La insulinización en la infancia y adolescencia con DM1 es imperativa, pero no se encuentra exenta de riesgos y complicaciones tanto inmediatas propias del tratamiento (hipoglucemias y cetoacidosis), complicaciones a mediano plazo propias de la evolución de la enfermedad (macro y microvasculares), como otras complicaciones sinérgicas a largo plazo como por ejemplo la denominada “diabetes doble”, donde pacientes DM1 desarrollan sobrepeso/obesidad presentando estigmas de DM2 asociados a una marcada resistencia a la insulina exógena. La frecuencia de sobrepeso/obesidad es alta y el incremento es marcado entre los 25-50 años.⁷

Los pacientes con DM1 requieren insulina exógena diariamente para lograr el control de la glucemia. El tratamiento consiste en realizar ajustes según el momento del día, la ingesta, el ejercicio, los valores de glucemia e insulina. El objetivo inmediato del tratamiento es lograr un adecuado control glucémico antes y después de las comidas antes, durante y después del ejercicio, y ocasionalmente durante la noche. La adecuación de valores de glucemia con cercanía a los registros normales de manera sostenida se ha asociado a mejores resultados en la progresión del daño micro y macrovascular de estos pacientes a mediano y largo plazo, con lo cual la intensificación de tratamientos y su adecuado monitoreo se consideran como factores cruciales de la estrategia terapéutica.^{8,9} Históricamente el desarrollo de la tecnología para el tratamiento de la DM1 se centró en estas dos categorías: el monitoreo de la glucosa y la administración de insulina.⁸ El monitoreo tradicional es el auto monitoreo de glucosa capilar (AGC) invasivo, mientras que los nuevos sistemas de monitoreo continuo de glucosa (MCG) están constituidos por un sensor subcutáneo que puede ser de tiempo real (MCG-RT) con datos continuos o sistemas intermitentes (MCG-Flash/EI) que sólo muestran datos cuando el paciente acerca el lector al sensor.¹⁰

La administración de insulina puede realizarse mediante inyecciones subcutáneas en regímenes periódicos o intensificados (tratamiento estándar) o mediante el uso de bombas de insulina. El tratamiento estándar actual implica la aplicación de insulinas de acción lenta una o dos veces al día, controles de glucosa antes de las comidas y correcciones según el control con insulinas de acción rápida. Las bombas o infusores subcutáneos continuos de insulina son pequeños dispositivos que funcionan a batería con microprocesadores que controlan la cantidad y el ritmo de suministro de insulina a través de una delgada cánula o aguja recambiable, insertada en el tejido subcutáneo de la región abdominal: esta forma de administración evita los pinchazos diarios de aplicación de los tratamientos estándar.¹¹ Actualmente estas categorías tecnológicas (monitoreo de glucemia y administración de insulina) se han desarrollado nuevos dispositivos que supervisan la glucosa intersticial y determinan respuestas automáticas en los infusores de insulina por medio de un software diseñado especialmente. Sin embargo, el Comité de Innovación en Diabetes de la Sociedad Argentina de Diabetes en su actualización 2020 sobre las recomendaciones

para el uso de tecnologías avanzadas, ponderan la necesidad de otros recursos como la educación terapéutica, la contención y el empoderamiento de las personas con DM y del equipo de salud, la gestión del tratamiento, la racionalización en el uso de los recursos, la investigación y aprendizaje que permitan el acceso a estas tecnologías. También advierten sobre la complejidad de estos cambios vertiginosos donde la ciencia y la tecnología reclaman prudencia e inteligencia colectiva dado que los costos pueden constituir barreras para el acceso tanto para los pacientes como para los proveedores y financiadores.¹²

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

Si bien la OMS no dispone de estimaciones mundiales separadas sobre prevalencia de DM1 y DM2, una reciente revisión sistemática sobre prevalencia e incidencia de DM1 a partir de estudios de metaanálisis muestra una incidencia de DM1 para todo el continente americano de 19 por 100.000 habitantes y una prevalencia de 12,2 por 10.000 personas.^{3,13} Se estima que DM1 representa el 5-10% de todos los pacientes con DM.⁹ La Sociedad Argentina de Diabetes y la Sociedad Argentina de Pediatría utilizan para sus guías y publicaciones una incidencia poblacional para DM1 de 9 por 100.000 habitantes.¹⁴ Recientemente el Comité de Pediatría de la SAD presentó un proyecto de registro nacional de pacientes argentinos con DM1 menores de 18 años donde proponen una base de datos con las características poblacionales, tratamiento y evolución a fin de tener una información más precisa y detallada (aunque dicha base aún no se encuentra disponible).⁷ La incidencia de DM1 considerada en Argentina es de 9 cada 100.000 habitantes, manifestándose especialmente en el grupo etario de 0-15 años (niños y adolescentes) y en menor medida en el grupo de adolescentes y jóvenes de 15 a 30 años.¹⁵

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Los infusores subcutáneos continuos o bombas de insulina son pequeños dispositivos a batería que controlan la cantidad y el ritmo de suministro de insulina por medio de un depósito que la almacena, un sistema mecánico de propulsión y un chip de computadora dentro de un estuche plástico pequeño fácil de portar en el bolsillo o sujeto al cinturón del paciente.^{9,10} Este infusor externo libera insulina y la dirige al cuerpo del paciente a través un set de infusión compuesto por un tubo plástico conectado a una delgada cánula/aguja insertada en el tejido celular subcutáneo del abdomen. Las bombas se programan para liberar una dosis constante de insulina (dosis basal), y permite al paciente ajustar con cambios manuales según necesidad. La durabilidad máxima de los componentes suele ser para la bomba de cuatro años, la pila de 7-14 días y del set de infusión 72hs.^{10,16,17}

Existen actualmente dos tipos de bombas de insulina: de asa abierta (que no dispone de sensor de glucemia) y las de asa cerrada, con sensor incorporado que permite al usuario ver sus niveles de glucosa intersticial, recibir alertas para impedir hipo o hiperglucemias, y suspender administración basal de insulina en caso de hipoglucemias. El sistema de medición continua de glucosa incorporado en la tecnología no reemplaza el automonitoreo de glucemia capilar dado que la glucosa intersticial tarda 10 minutos en mostrar los valores presentes en sangre; por tanto, todo los ajustes de insulina así como el calibrado del infusor deben basarse en mediciones capilares y no intersticiales, estimándose un promedio de cuatro mediciones diarias de glucosa capilar en condiciones habituales.¹⁰

El sistema sólo permite utilizar insulina rápida por lo que cualquier interrupción del suministro por mal funcionamiento provoca hiperglucemias en pocas horas y posible cetoacidosis diabética si el problema continúa luego de cuatro horas, es por este motivo que los pacientes deben llevar siempre un kit de emergencia. La decisión de implementar un tratamiento con bomba de insulina en un paciente DM1 requiere no sólo de un equipo de salud especializado y entrenado, sino de un paciente/grupo familiar instruido y comprometido.^{10,16,17}

En Argentina existen dos sistemas de bombas de infusión continua con sensor de glucemia autorizados por Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para su uso y comercialización:

- Bomba de insulina y accesorios (ECRI-UMDNS). **Marca:** Medtronic; Modelos: MMT-1761 Kit bomba de insulina Minimed 670G y MMT-1781 Bomba de insulina Minimed 670G¹⁶
- Bomba de insulina y accesorios (ECRI-UMDNS. **Marca:** Medtronic; Modelos: MMT-1711 MiniMed 640G, MMT-1712 MiniMed 640G, MMT-1751, MiniMed 640G, MMT-1752 MiniMed 640G. Accesorios: MMT-7730 Guardian 2 Link Sistema, MMT-7731 Guardian 2 Link Transmisor, MMT7715 Cargador y MMT-7306 Carelink USB.¹⁷

OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA

El objetivo general del presente informe es evaluar la eficacia y seguridad del sistema de infusión continua subcutánea de insulina con sensor de glucemia (SICI+SG) en pacientes con DM1 de subgrupos específicos (menores de 18 años y embarazadas), así como el impacto presupuestario en salud pública, la perspectiva de los pacientes y el impacto en la equidad.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- ¿Debería usarse los SICI+SG en lugar de múltiples inyecciones diarias de insulina en pacientes jóvenes con DM1 en el contexto ambulatorio?
- ¿Debería usarse SICI+SG en lugar de múltiples inyecciones diarias de insulina en embarazadas con DM1 en el contexto ambulatorio?

PREGUNTAS DE COBERTURA

- ¿Cuál es el costo e impacto presupuestario de SICI+SG en la población objetivo con DM1 en el contexto ambulatorio?
- ¿Cuál es el impacto potencial en la equidad de la incorporación/desinversión de SICI+SG en la población objetivo con DM1 en el contexto ambulatorio?
- ¿Cuáles son las políticas de cobertura en los diferentes sistemas de salud para el uso de SICI+SG en lugar de múltiples inyecciones diarias de insulina en la población objetivo?

MÉTODOS

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos tales como PUBMED, LILACS, BRISA, COCHRANE, SCIELO, EMBASE, TRIPDATABASE como así también en sociedades científicas, agencias reguladoras, financiadores de salud y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias.

Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud. Los períodos de búsqueda abarcaron publicaciones desde 1995 al 2020.

Tabla 1. Estrategias de búsquedas implementadas en cada una de las bases de datos consultadas.

Fecha de Búsqueda	Buscador Base de consulta	Filtros Utilizados	Período incluido	Estrategia/s de Búsqueda
19-09-20	Pubmed	RS con MA, ECA	1995-2020	(Programmable Implanta*[tiab] OR Automated Insulin*[tiab] OR Sensor-Augmented[tiab] OR Automatic Insulin*[tiab] OR SAP[tiab] OR Insulin Infusion Systems[Mesh] OR Insulin Pump[tiab] OR (Insulin Infusion*[tiab] AND Autom*[tiab])) AND (Hypoglycemia[Mesh] OR Hypoglycemi*[tiab] OR Insulin Shock*[tiab] OR Insulin Coma*[tiab]) AND (Diabetes Mellitus, Type 1[MeSH] OR Diabetes Mellitus, Insulin*[tiab] OR Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*[tiab] OR Diabetes Mellitus, Juvenile*[tiab] OR IDDM[tiab] OR Type 1 Diabetes Mellitus[tiab] OR Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent, 1[tiab] OR Type 1 Diabetes[tiab] OR Diabetes, Type 1[tiab] OR Diabetes Mellitus, Type I[tiab])
20-09-20	Cochrane	RS con MA, ECA.	1995-2020	(Programmable Implanta*[tiab] OR Automated Insulin*[tiab] OR Sensor-Augmented[tiab] OR Automatic Insulin*[tiab] OR SAP[tiab] OR Insulin Infusion Systems[Mesh] OR Insulin Pump[tiab] OR (Insulin Infusion*[tiab] AND Autom*[tiab])) AND (Hypoglycemia[Mesh] OR Hypoglycemi*[tiab] OR Insulin Shock*[tiab] OR Insulin Coma*[tiab]) AND (Diabetes Mellitus, Type 1[MeSH] OR Diabetes Mellitus, Insulin*[tiab] OR Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*[tiab] OR Diabetes Mellitus, Juvenile*[tiab] OR IDDM[tiab] OR Type 1 Diabetes Mellitus[tiab] OR Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent, 1[tiab] OR Type 1 Diabetes[tiab] OR Diabetes, Type 1[tiab] OR Diabetes Mellitus, Type I[tiab])
21-09-20	BVS-Lilacs	Ninguno	1995-2020	Sistemas de Infusión de Insulina [Palabras] and Diabetes Mellitus, Type 1 [Palabras]
22-09-20	Otros organismos elaboradores	Epistemonikos	1995-2020	(title:(title:(subcutaneous insulin infusion regimens) OR abstract:(subcutaneous insulin infusion regimens)) OR (title:(multiple daily injection (MDI) therapy) OR abstract:(multiple daily injection (MDI) therapy)) AND (title:(diabetes) OR abstract:(diabetes))) OR abstract:(title:(subcutaneous insulin infusion regimens) OR abstract:(subcutaneous insulin infusion regimens)) OR (title:(multiple daily injection (MDI) therapy) OR abstract:(multiple daily injection (MDI) therapy)) AND (title:(diabetes) OR abstract:(diabetes)))
23-09-20	SciELO	Ninguno	1995-2020	(sistemas de infusión de insulina) AND (diabetes mellitus, type 1)
24-09-20	Otros organismos elaboradores	EMBASE. Filtros: artículos de investigación. Años 2010-2020	2010-2020	(Programmable Implanta [tiab] OR Automated Insulin OR Sensor-Augmented[tiab] OR Automatic Insulin[tiab] OR SAP [tiab] OR Insulin Infusion Systems[Mesh] OR Insulin Pump[tiab] OR (Insulin Infusion[tiab] AND Autom[tiab])) Busqueda 2 --> 1. ('insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR 'insulin dependent diabetes mellitus') AND [humans]/lim 2. ('juvenile diabetes mellitus'/exp OR 'juvenile diabetes mellitus') AND [humans]/lim 3. ('diabetic ketoacidosis'/exp OR 'diabetic ketoacidosis' AND [humans]/lim 4. #1 OR #2 OR #3 5. ('insulin infusion'/exp OR 'insulin infusion') AND [humans]/lim 6. ('insulin pump'/exp OR 'insulin pump') AND [humans]/lim 7. #5 OR #6 8. ('insulin'/exp OR 'insulin') AND [humans]/lim 9. ('self injection'/exp OR 'self injection') AND [humans]/lim 10. ('injection'/exp OR 'injection') AND [humans]/lim 11. #9 OR #10 12. #8 AND #11 13. #7 AND #12 14. #4 AND #13
19/10/2020	Pubmed	ECA	2010-2020	(Programmable Implanta*[tiab] OR Automated Insulin*[tiab] OR Sensor-Augmented[tiab] OR Automatic Insulin*[tiab] OR SAP[tiab] OR Insulin Infusion Systems[Mesh] OR Insulin Pump[tiab] OR (Insulin Infusion*[tiab] AND Autom*[tiab])) AND (Hypoglycemia[Mesh] OR Hypoglycemi*[tiab] OR Insulin Shock*[tiab] OR Insulin Coma*[tiab]) AND (Diabetes Mellitus, Type 1[MeSH] OR Diabetes Mellitus, Insulin*[tiab] OR Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*[tiab] OR Diabetes Mellitus, Juvenile*[tiab] OR IDDM[tiab] OR Type 1 Diabetes Mellitus[tiab] OR Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent, 1[tiab] OR Type 1 Diabetes[tiab] OR Diabetes, Type 1[tiab] OR Diabetes Mellitus, Type I[tiab])

PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

Población	Personas con DM1 menores de 18 años con mal control metabólico y embarazadas con DM1, ambos en contexto ambulatorio.
Intervención	Sistema de infusión continua de insulina subcutánea con sensor.
Comparador	Múltiples aplicaciones diarias de insulina subcutánea.
Resultados	Eficacia: Mortalidad, incidencia de complicaciones crónicas de diabetes, incidencia de cetoacidosis diabética (CAD), HbA1c promedio (seguimiento a 12 meses), calidad de vida, desenlaces maternos, HbA1C promedio tercer trimestre, ganancia de peso materna durante el embarazo, desenlaces fetales, mortalidad perinatal, parto pretérmino < 37 semanas, macrosomía, grande para edad gestacional. Otros: glucemia diaria (automonitoreo), glucemia en ayunas, glucemia postprandial, requerimientos diarios de insulina Seguridad: Eventos severos de hipoglucemia, eventos no severos de hipoglucemia.
Diseño	Revisiones sistemáticas y metaanálisis (RS con MA), ECAs, informes evaluación de tecnología sanitaria (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC), políticas de cobertura.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Previo a la evaluación de la calidad de la evidencia, dos pares de investigadores evaluaron la confianza global de las RS mediante la herramienta Amstar-2 y el riesgo de sesgo de los ECAs incluidos se evaluó previamente con la herramienta ROB-Cochrane.^{18,19} Las posibles divergencias fueron resueltas por un quinto investigador.

Para la evaluación de la calidad de la evidencia incluida se utilizó la metodología GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que ofrece un proceso transparente y estructurado para desarrollar y presentar los resúmenes de la evidencia evaluada (disponible en: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/translations/es/handbook.html>). Se utilizó la aplicación GRADEpro desarrollada para evaluar un cuerpo de evidencia en su conjunto teniendo en cuenta criterios transparentes, sistemáticos y estructurados.

Se realizó un análisis de subgrupo entre los ECA en referencia al riesgo de sesgo alto versus bajo. También se hizo un análisis de subgrupo que utilizaba dispositivos de infusión subcutánea de insulina de tipo híbrido en relación a otros dispositivos con sensor de tipo no híbrido. A fin de evaluar el sesgo de publicación, se realizó un diagrama funnel plot.

ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

Se desarrolló un modelo de análisis impacto presupuestario (AIP) de novo, con el objetivo de analizar la asequibilidad y el impacto financiero de la potencial cobertura de los SICI+SG para pacientes DM 1 menores de 18 años o embarazadas en comparación con el estándar de cuidado de regímenes de aplicaciones múltiples de insulina.

La población objetivo fue calculada a partir de la población total del país, y ajustada por las proyecciones del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC) y los informes de las sociedades científicas. Se consideró un horizonte temporal de 4 años, los costos se expresaron en pesos corrientes de diciembre del 2020 y se utilizó la perspectiva del sistema de salud argentino en forma global.

Los principales costos incluidos en el modelo fueron los costos de adquisición de los fármacos y

de aplicación, sin incorporarse esquemas más complejos de estimación de eficacia o atención de complicaciones. Los precios de salida de laboratorio (PSL). Las cuotas de inserción en la cobertura incorporadas al modelo se tomaron del consenso con las sociedades científicas. Como medidas de resultado se presentan el análisis de AIP diferencial absoluto para la incorporación de SICI+SG para pacientes DM1 menores de 18 años y embarazadas en comparación con el estándar de cuidado de regímenes de aplicaciones múltiples de insulina subcutánea.

Para la revisión en la instancia final de Mesa de Recomendaciones, sobre el impacto presupuestario incremental total se estableció una ponderación anual para comparar el mismo con estimaciones presupuestarias de referencia en el sistema de salud argentino (gasto en salud total del país, gasto en salud per cápita y haberes jubilatorios mínimos) de acuerdo al reporte realizado por la Dirección de Economía de la Salud del Ministerio de Salud de la Nación (Enero 2021, <https://www.argentina.gob.ar/banco-de-recursos-para-investigar/umbral-de-costos-efectividad-para-la-evaluacion-de-tecnologias>).

A partir de estimaciones de Producto Interno Bruto y de Gasto Total en Salud en Argentina, se proyectó un gasto en salud total de ARS 3.463 millones para 2020; por extrapolación de referencias internacionales se definió como límite para la incorporación de una innovación tecnológica en salud a una variación anual de 0,015% en el gasto total en salud. Como valores adicionales para referir el impacto en términos de costo de oportunidad se definieron el gasto total en salud per cápita (ARS 77.060,4) y el valor del haber jubilatorio mínimo anualizado (ARS 235.675,3 – Resolución N°325/BONA agosto 2020).

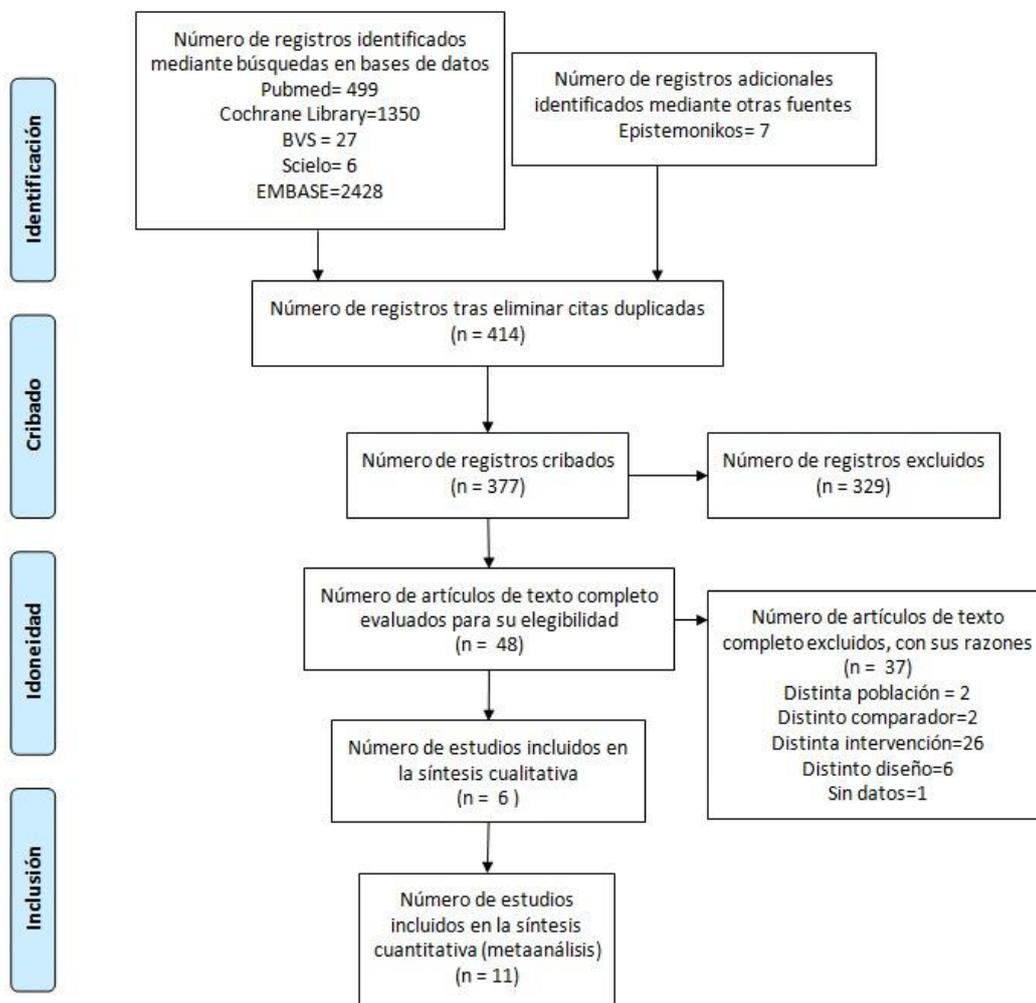
RESULTADOS

EVIDENCIA CLÍNICA

Luego de realizar la estrategia de búsqueda exhaustiva de estudios siguiendo los criterios establecidos en el apartado metodológico, se procedió a la eliminación de artículos que no cumplían con los criterios de interés planteados en la pregunta PICO, tanto a través de la lectura del título y del resumen (en una primera instancia) como de la lectura crítica completa de los trabajos potencialmente relevantes (segunda instancia).

Para evaluar la calidad de los estudios incluidos en relación a la totalidad de los estudios encontrados mediante las estrategias de búsqueda, se realizó un flujograma PRISMA donde se describen los estudios identificados, elegibles y finalmente incluidos

Figura 1. Flujograma PRISMA con la selección de los estudios incluidos



Se encontraron tres revisiones sistemáticas que cumplían con los criterios definidos en la pregunta de investigación. Se tomó como base la revisión de Misso y col. publicado en 2010 para responder a la pregunta del uso de bomba continua de insulina en jóvenes y niños, actualizándolo para los años 2010 y 2020.²⁰ Farrar y col. publicado en 2016 analizaron el dispositivos en embarazadas con DM1, donde también actualizamos la búsqueda para los años 2016 al 2020.²¹ Para la actualización se incluyeron seis ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) en menores de 18 años con sensor de glucosa y cinco ECA en embarazadas. Finalmente, se incluyeron dos revisiones sistemáticas (RS) que fueron actualizadas y una revisión sistemática en la síntesis cualitativa.

En cuanto al riesgo de sesgo global de los estudios incluidos en menores de 18 años, la mayoría presenta problemas en el cegamiento de los pacientes y el personal de salud. El riesgo de sesgo global fue bajo para desenlaces críticos como cetoacidosis diabética, y alto para el resto de los desenlaces.

Respecto al riesgo de sesgo global de los estudios incluidos en embarazadas, hubo problemas en la aleatorización, cegamiento de pacientes y operadores. La mayoría se trataba de estudios pequeños realizados antes del año 1990, como bombas sin sensor. El riesgo de sesgo global fue alto para todos los desenlaces.

Tabla 2. Revisiones sistemáticas incluidas

ID/año	Cochrane	ECA incluidos	Población	N estudios	desenlaces	AMSTAR Equipo revisor 1	AMSTAR Equipo revisor 2	Comparaciones	Observaciones
Misso 2010 ²⁰	SI	22	Adultos y niños	22	HbA1C/ Glucemia/ calidad de vida	ALTA CONFIANZA	ALTA CONFIANZA	SICI/MDI	Incluyó adultos, la mayoría de estudios eran SIN SENSOR
Rosner 2019 ²²	NO	15	< 19 años	15	Calidad de vida/HbA1C	MODERADA	ALTA CONFIANZA*	SICI/MDI	Incluido en la síntesis cualitativa
Farrar 2016 ²¹	SI	5	Embarazadas	5	Desenlaces maternos y fetales	ALTA CONFIANZA	ALTA CONFIANZA	SICI/MDI	Actualizado

Tabla 3. Estudios incluidos en menores de 18 años que utilizaron SICI+SG

ID/año	Características del estudio (diseño, población (n))	Intervención y comparador	Puntos finales evaluados (primarios y secundarios)	Resultados (IC 95%)	Riesgo de sesgo global
Blair 2019 ²³	ECA, niños entre 7 meses y 15 años con DM1 (n=294)	CSI con SG vs MDI con SG	Control glucémico (HbA1C a los 12 m), eventos hipoglucemia severa, CAD, requerimientos de insulina	Incidencia CAD RR 5,16 (0,25 a 105,46). Cambio en la HbA1C DM 2,40 (-0,38 a -5,2)	BAJO
Doyle 2004 ²⁴	ECA, 8-21 años con DM1 (n=32)	SICI (aspártica) vs MDI con glargina	HbA1C, requerimientos diarios de insulina	Incidencia CAD RR 0,5 (0,05 a 4,97) Cambio en la HbA1C DM -0,90 (-1,66 a -0,14)	BAJO
Muller-Godeffroy 2018 ²⁵	ECA, niños 6-16 años con DM1 (n=55)	SICI vs MDI	HbA1C, calidad de vida	Incidencia CAD RR 0,72 (0,18 a 2,83) Cambio en la HbA1C DM -0,5 (-0,9 a -0,11)	BAJO
Wilson 2005 ²⁶	ECA, niños 2-6 años con DM1 (n=19)	SICI vs MDI	HbA1C, requerimientos diarios de insulina, N° hipoglucemias severas	Cambio en la HbA1C DM -0,25 (-0,78 a 0,28)	ALTO
Bergenstal 2010 ²⁷	ECA, subgrupo niños 7-17 años n=156	SICI vs MDI	HbA1C, episodios de hipoglucemia, CAD	Incidencia CAD RR 0,52 (0,05 a 5,59) Cambio la HbA1C MD -0,6 (-0,85 a -0,35)	BAJO
Slover 2012 ²⁸	ECA, < 12 años (n=82)	SICI+SG/ MDI	HbA1C, episodios de hipoglucemia, variación glucémica	Cambio en la HbA1C DM -0,7 (-0,92 a -0,48)	ALTO

Tabla 4. Estudios incluidos en embarazadas

Estudio	Características del estudio (diseño, población (n))	Intervención y comparador	Puntos finales evaluados (primarios y secundarios)	Resultados (IC 95%)	Riesgo de sesgo global
Feig 2018 ²⁹	ECA, Embarazadas DM1 n=248	SICI+SG vs MDI	HbA1C, ganancia de peso, mortalidad perinatal, parto pretérmino (<37 sem), macrosomía	Cambio en la HbA1C DM 0,17 (0,01-0,33). Mortalidad perinatal RR 1,30 (0,51-3,32)	ALTO
Botta 1986 ³⁰	ECA, Embarazadas DM1, n=10	SICI vs MDI	ganancia de peso en el embarazo, mortalidad perinatal, parto pretérmino (<37 sem)	Mortalidad perinatal RR 2,97 (0,16-56,26)	ALTO
Carta 1986 ³¹	ECA, Embarazadas DM1 y DM2, n=29	SICI vs MDI	ganancia de peso en el embarazo, mortalidad perinatal, parto pretérmino (<37 sem), macrosomía,	Parto pretérmino RR 0,54 (0,06-5,23)	ALTO
Trossarelli 1984 ³²	ECA, Embarazadas DM1, n=12	SICI vs MDI	ganancia peso, mortalidad perinatal, parto pretérmino (<37 sem)	Ganancia de peso durante el embarazo -1,10 (-3,82 a -1,62)	ALTO
Nosari 1993 ³³	ECA, Embarazadas, DM1 n=31	SICI vs MDI	ganancia de peso en el embarazo, mortalidad perinatal, parto pretérmino (<37 sem), macrosomía, grande para edad gestacional	Cambio en la HbA1C DM 0,10 (-2,37 a 2,57). Mortalidad perinatal RR 1,99 (0,20-19,7)	ALTO

Niños y adolescentes con DM1: SICI vs múltiples inyecciones diarias (MDI)

Se observa también qué para otros desenlaces importantes evaluados, la evidencia de baja a muy baja calidad remitida no aporta beneficio adicional al momento:

Figura 2. Forest plot, SICI + SG continua vs MDI en menores de 18 años con DM1 → desenlace cetoacidosis diabética

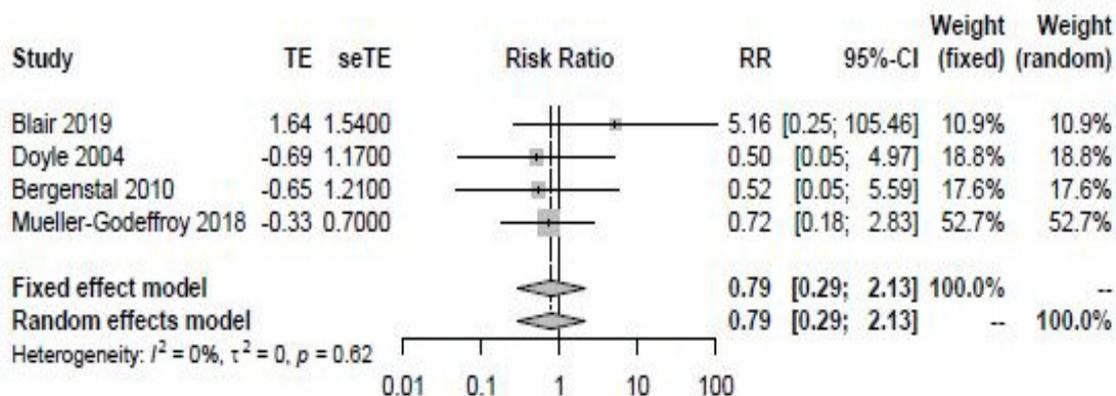


Figura 3. Forest plot, SICI + SG continua vs MDI en menores de 18 años con DM1 → desenlace hipoglucemia severa

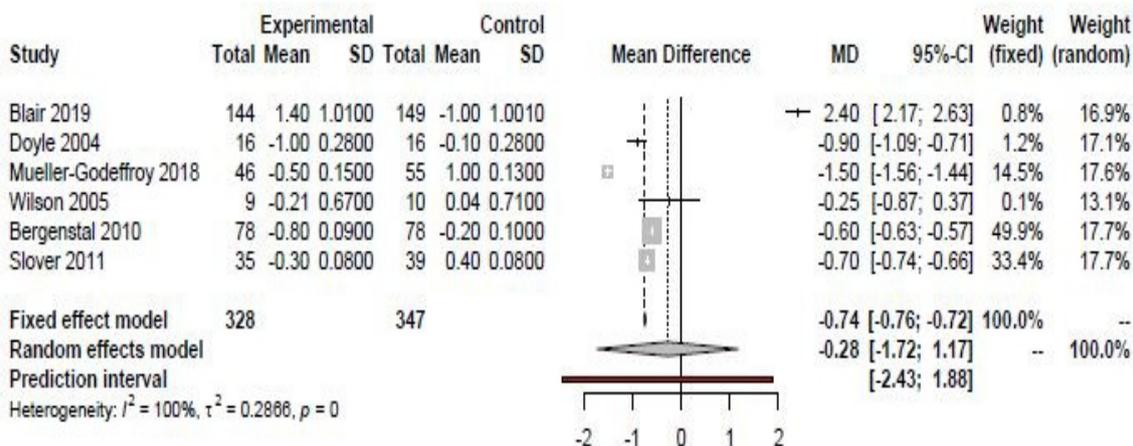
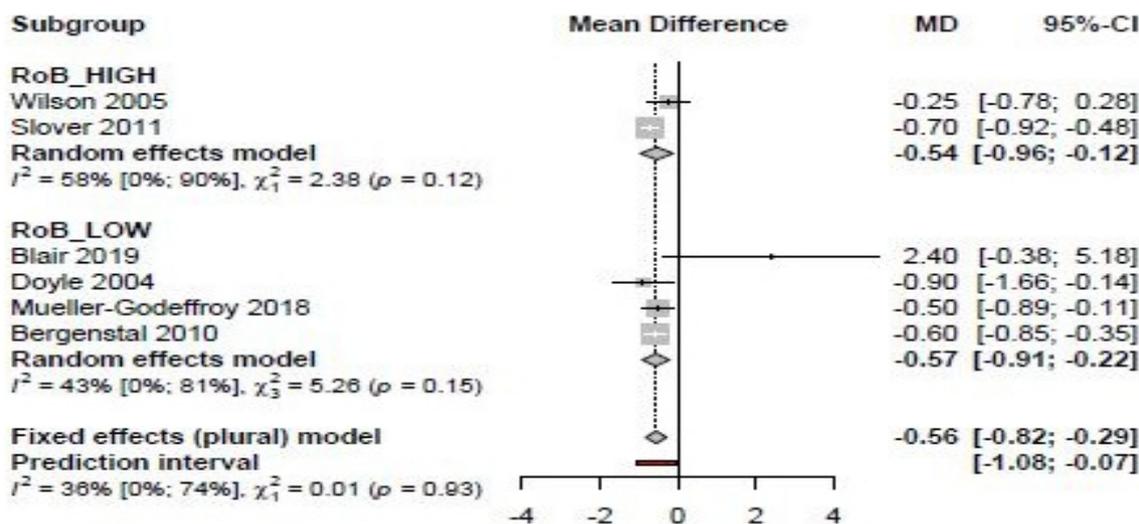


Figura 4. Forest plot, SICI + SG continua vs MDI en menores de 18 años con DM1 → desenlace HbA1C (subgrupo riesgo de sesgo alto (RoB_HIGH) vs riesgo de sesgo bajo (RoB_LOW))



Embarazadas con DM1

Figura 5. Forest plot, SICI vs MDI en embarazadas con DM1 → desenlace mortalidad perinatal

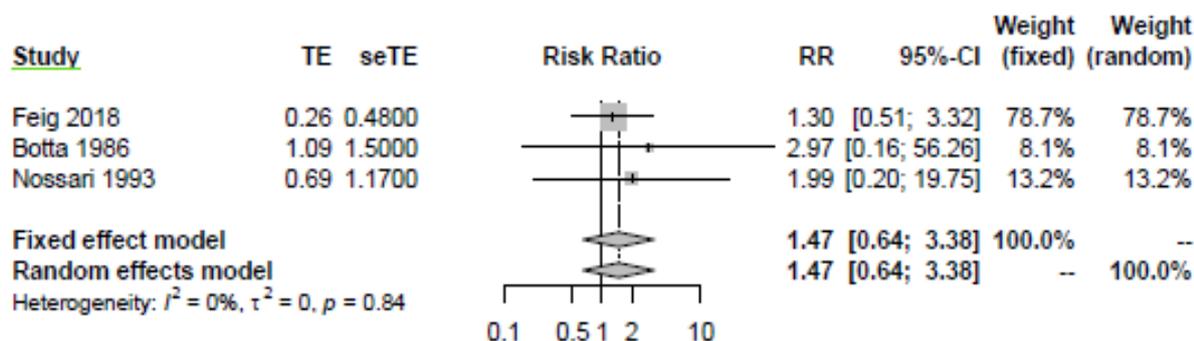


Figura 6. Forest plot, SICI vs MDI en embarazadas con DM1 → desenlace parto pretérmino

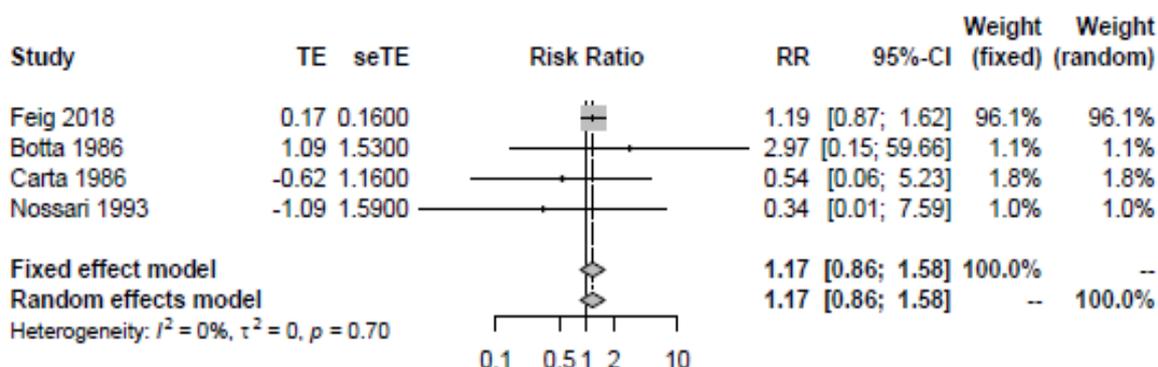


Figura 7. Forest plot SICI vs MDI en embarazadas con DM1 → desenlace HbA1C materna en el 3er trimestre del embarazo

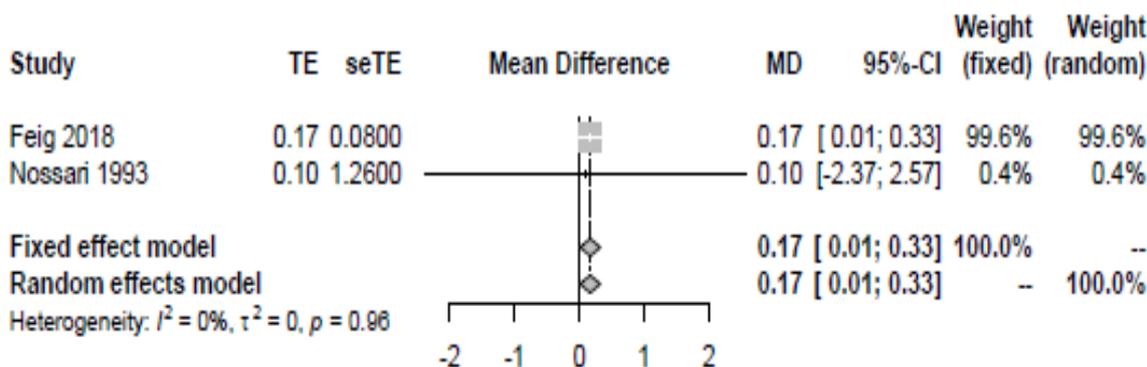


Figura 8. Forest plot, SICI vs MDI en embarazadas con DM1 → desenlace macrosomía fetal

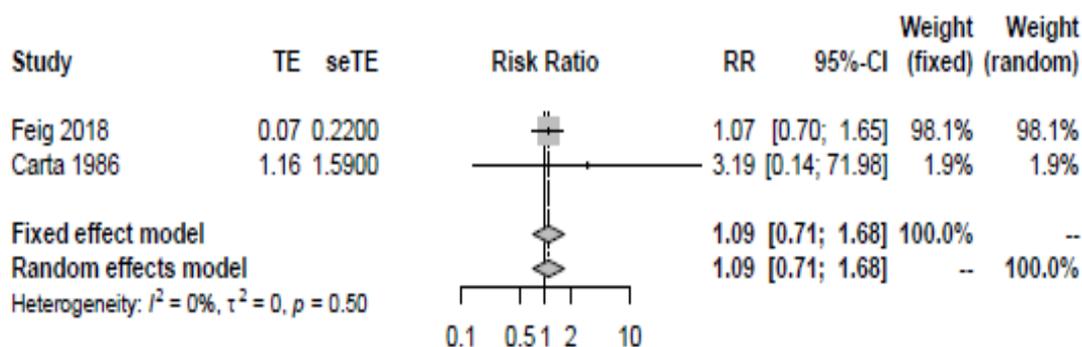


Figura 9. Forest plot, SICI vs MDI en embarazadas con DM1 → desenlace ganancia de peso materna

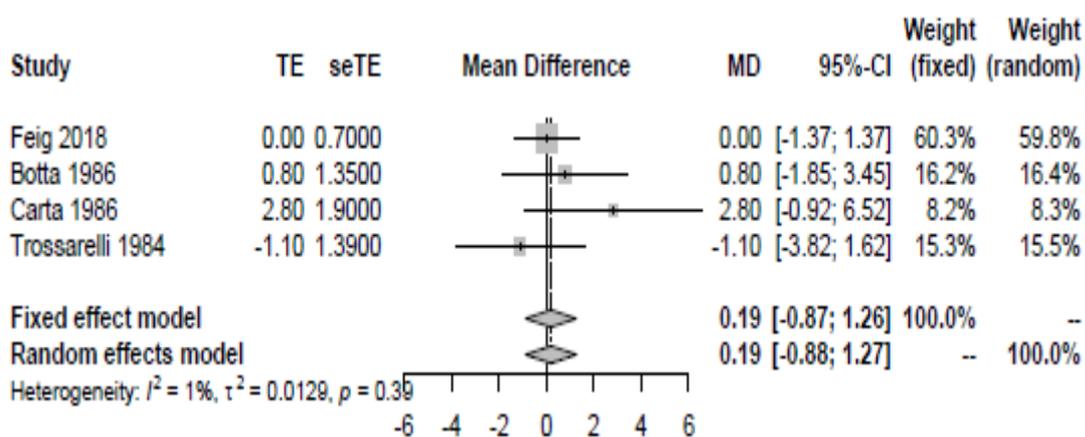
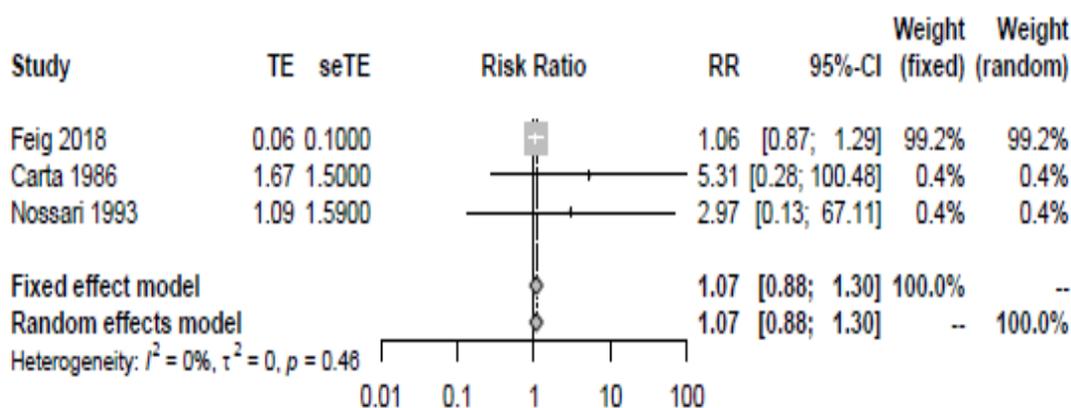


Figura 10. Forest plot, SICI vs MDI en embarazadas con DM1 → desenlace grande para la edad gestacional



Consideración especial

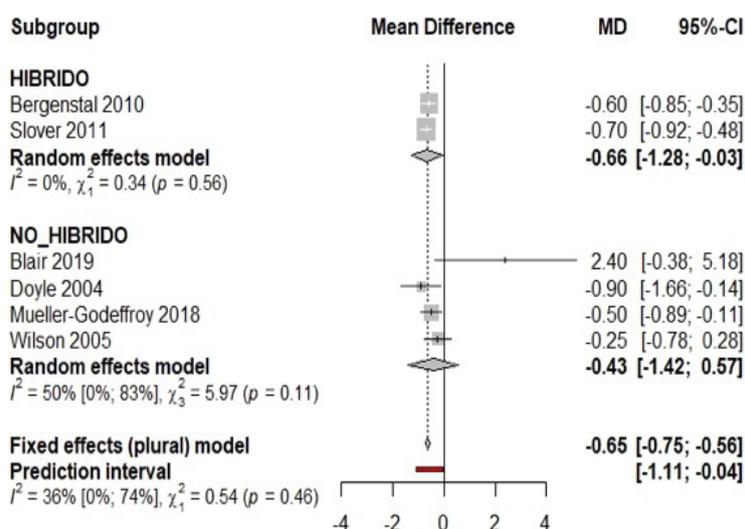
Además de la evidencia evaluada en primera instancia, y en base a bibliografía complementaria enviada por los miembros del Comité de Innovación de la Sociedad Argentina de Diabetes que pudo no haber sido considerada en la búsqueda inicial en relación a los nuevos dispositivos de infusión de insulina “híbridos”, se realizó una revisión adicional de la evidencia remitida. Cabe citar que estos estudios remitidos consistían en recomendaciones de expertos, o se relacionan a poblaciones objetivo diferentes a la pregunta de investigación, o son estudios observacionales y ensayos clínicos no aleatorizados o aleatorizados de baja a muy baja calidad, que habían sido primeramente descartados por el Grupo de Trabajo por estos motivos.

De todos modos, y para poder brindar una respuesta adecuada, se realizó la evaluación ajustada sobre esta información (proveniente de una búsqueda no sistematizada) respecto de los sistemas híbridos (SICI + SG continua): la evidencia fue evaluada delimitándose una calidad mínima suficiente para responder las preguntas de investigación específicas. De manera complementaria, se realizó a su vez un metaanálisis propio para el subgrupo específico de SICI + SG continua para el desenlace HbA1C frente MDI a los 12 meses, cuyo análisis presentaba una heterogeneidad moderada y beneficio marginal para este desenlace subrogado.

Tabla 5. Análisis de bibliografía adicional aportada por el Comité de Innovación de la SAD (estudios propuestos SICI con sensor MiniMed 670G en adultos –población no incluida en este informe–)

Adultos	ID	Población	Diseño	Comentario	Incluido	Excluido	Tipo de estudio	Intervención
7	Bergental 2010	Niños y adultos	ECA	Incluido análisis subpoblación pediátrica	SI INCLUIDO MA NIÑOS			e Medtronic 670G HCL
8	Bergental 2013	Niños y adultos	Subanálisis de predictores de HG		NO	SI		e Medtronic 670G HCL
9	Ly 2013	n = 95 Niños y adultos entre 5 y 50 años		Compara SICI con y sin SENSOR	NO	SI	diferente comparador (SICI con sensor vs sin sensor)	Medtronic Paradigm Veo System, Medtronic Minimed
10	Gomez 2017	n = 111	Observacional. Cohorte	SICI más sensor más Low Glucose Suspend (LGS)	NO	SI	Observacional	
11	Haidar 2015		Open Label	Páncreas artificial	NO	SI	Diferente Intervención	
12	Forlenza 2017		Modelo predictivo	Monitoreo telefónico de DM con SICI	NO	SI	Diferente Intervención	
13	Gu 2017	Adultos (18-65) n = 82 DM2	ECA	DM2	NO	SI	Diferente Población	e Medtronic 670G HCL
14	Sharifi 2016	Adultos	ECA	Compara dos sistemas de SICI más LGS	NO	SI	Diferente comparador	
15	Russell 2016	9-11 años	Open label cruzado	Páncreas biónico	NO	SI	Diferente Intervención	
16	Rodbard 2017		Review	Sensor glucemia	NO	SI	Revisión	
17	Gomez 2016		Modelo simulación DM1		NO		Modelo	

Figura 11. Forest plot, SICI + SG continua vs MDI en niños y adolescentes con DM1 → diferencia de medias para la HbA1C a los 12 meses



Subgrupo, HIBRIDO= SICI con sensor de tipo híbrido, NO_HIBRIDO= SICI con sensor de tipo no híbrido

CALIDAD DE LA EVIDENCIA CLÍNICA

Niños y adolescentes con DMT1: SICI vs múltiples inyecciones diarias (MDI):

- **Cetoacidosis diabética:** Existe incertidumbre en el efecto de la intervención en la presencia de episodios de cetoacidosis diabética; RR 0,79 (IC95%: 0,29 a 2,13); diferencia de riesgo (DR) absoluto es 0,6% menos (IC95%: 2,1% menos a 3,4% más); la certeza de la evidencia de MUY BAJA ⊕○○○
- **Hipoglucemia severa:** Existe incertidumbre en el efecto de la intervención sobre la incidencia de episodios de hipoglucemia severa: RR 1,37 (IC95%: 0,67 a 2,78); DR 1,75 más (IC 95%: 1,5% menos a 8% más); certeza de la evidencia de MUY BAJA ⊕○○○
- **Hemoglobina glicosilada** a los 12 meses del tratamiento: El uso de SICI podría asociarse con una disminución marginal en la media de HbA1C en relación con el tratamiento con MDI, DR 0,58 % menos en el grupo intervención (0,36% menos a 0,79 % menos). Certeza BAJA ⊕⊕○○
- **Calidad de vida:** Existe incertidumbre en el efecto de la intervención sobre la calidad de vida en niños de 12 a 16 años (seguimiento: media 12 meses; evaluado con: KINDL-DM) que fue DMS 0,22 SD menor (IC95%: 0,62 menor a 0,17 más alto). Este desenlace fue reportado en forma correcta en un sólo ECA.

El análisis de subgrupo relacionado con SICI + SG continuo o tipo híbrido frente a MDI a los 12 meses presentaba una heterogeneidad moderada y beneficio marginal para este desenlace subrogado. Los resultados de este análisis de subgrupo entre dispositivos de infusión subcutánea de insulina de tipo híbrido en relación a otros dispositivos con sensor de tipo no híbrido mostraron que podría asociarse con una disminución marginal de la HbA1C de DM 0,66% menor (IC95%: 1,28 menor a 0,03 menor) en los valores de HbA1C: Certeza BAJA ⊕⊕○○

Embarazadas con DM1:

- **Mortalidad perinatal:** Existe incertidumbre en el efecto de la SICI en la mortalidad perinatal; RR 1,47 (IC95%: 0,64 a 3,38); DR absoluto es 2,3% más (IC95%: 1,8% menos a 11,6 % más); la certeza de la evidencia es MUY BAJA ⊕○○○
- **Parto pretérmino (<37 semanas):** Existe incertidumbre en el efecto de la SICI en la incidencia de parto pretérmino; RR 1,17 (IC95%: 0,86 a 1,58); diferencia de riesgo absoluto es 5% más (IC95%: 4,1% menos a 17,2 % más); la certeza de la evidencia es MUY BAJA ⊕○○○
- **HbA1C materna media en el tercer trimestre:** Existe incertidumbre en el efecto de la SICI sobre MDI en el promedio de HbA1C; DR 0,17% más alto en el grupo intervención (IC95%: 0,36% más alto a 0,79 % más alto). Certeza MUY BAJA ⊕○○○
- **Macrosomía fetal:** Existe incertidumbre en el efecto de la SICI en la incidencia de macrosomía fetal; RR 1,09 (IC95%: 0,71 a 1,68); DR absoluto es 1,8% más (IC95%: 5,8% menos a 13,5% más); la certeza de la evidencia es MUY BAJA ⊕○○○
- **Ganancia de peso materna durante el embarazo:** Existe incertidumbre en el efecto de la SICI en la ganancia de peso materna en el embarazo; DR MD 0,19 más (IC95%: 0,88 menos a 1,27 más). Certeza MUY BAJA ⊕○○○
- **Grande para edad gestacional:** Existe incertidumbre en el efecto de la SICI en la incidencia de recién nacido grande para la edad gestacional; RR 1,07 (IC95%: 0,88 a 1,30); DR 3,2% más (IC95%: 5,4 menos a 13,6 más); Certeza MUY BAJA ⊕○○○

RESUMEN FINAL DE LOS RESULTADOS

Infusión continua de insulina en bomba CON SENSOR comparado con múltiples inyecciones diarias de insulina en el tratamiento de niños y adolescentes con DM1

Paciente o población: niños y adolescentes con DM1

Configuración

Intervención: Infusión continua de insulina en bomba CON SENSOR

Comparación: Múltiples inyecciones diarias de insulina

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	¿Qué pasa?
	Riesgo con Múltiples inyecciones diarias de insulina	Riesgo con Infusión continua de insulina en bomba CON SENSOR				
Incidencia de cetoacidosis diabética	30 por 1000	24 por 1000 (9 a 64)	RR 0.79 (0.29 a 2.13)	585 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ²³⁻²⁷	⊕○○○ MUY BAJA	Existe incertidumbre en el efecto de la SICI en comparación con MDI sobre la incidencia de cetoacidosis diabética.
Incidencia de episodios de hipoglucemia severa	45 por 1000	62 por 1000 (30 a 126)	RR 1.37 (0.67 a 2.78)	604 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ²³⁻²⁷	⊕○○○ MUY BAJA	Existe incertidumbre en el efecto de la SICI sobre MDI en la incidencia de episodios de hipoglucemia severa
Promedio de HbA1C a 12 meses del tratamiento	La media promedio de HbA1C a 12 meses del tratamiento era 0	MD 0.58 menor (0.79 menor a 0.36 menor)	-	675 (6 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ²³⁻²⁸	⊕⊕○○ BAJA	El uso de SICI podría asociarse con una disminución en la media de HbA1C en relación con el tratamiento con MDI.
Calidad de vida en niños de 12 a 16 años (seguimiento: media 12 meses; evaluado con: KINDL-DM)	-	SMD 0.22 SD menor (0.62 menor a 0.17 más alto)	-	98 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ²⁵	⊕⊕○○ BAJA	
Promedio de HbA1C a 12 meses del tratamiento: Subgrupo SICI con sensor híbrido seguimiento: media 12 meses	La media promedio de HbA1C a 12 meses del tratamiento: Subgrupo SICI con sensor híbrido era 0	MD 0.66 menor (1.28 menor a 0.03 menor)	-	231 (2 Experimentos controlados aleatorios) ^{27,28}	⊕⊕○○ BAJA	LA utilización de infusión continua de insulina con sensor de tipo híbrido podría asociarse con disminución de la diferencia media de HbA1C a los 12 meses de tratamiento.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media; SMD: Diferencia media estandarizada.

Sistema de infusión continua de insulina (SICI) comparado con múltiples inyecciones diarias de insulina (MDI) en el tratamiento de embarazadas con DM1

Paciente o población: embarazadas con DM1

Configuración:

Intervención: Sistema de infusión continua de insulina

Comparación: Múltiples inyecciones diarias de insulina

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certainty	Qué pasa
				Diferencia		
Mortalidad perinatal Nº de participantes: 325 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ³⁰⁻³²	RR 1.47 (0.64 a 3.38)	4.9%	7.2% (3.1 a 16.5)	2.3% más (1,8 menos a 11,6 más)	⊕○○○ MUY BAJA _{ab}	Existe incertidumbre en el efecto de la SICI en comparación con MDI sobre la mortalidad perinatal
Parto pretérmino (<37 semanas) Nº de participantes: 298 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ²⁹⁻³²	RR 1.17 (0.86 a 1.58)	29.6%	34.6% (25.5 a 46.8)	5.0% más (4,1 menos a 17,2 más)	⊕○○○ MUY BAJA _{ab}	Existe incertidumbre en el efecto de la SICI en comparación con MDI sobre la incidencia de parto pretérmino (<37 semanas).
HbA1C materna media en el 3er trimestre Nº de participantes: 280 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ^{29,33}	-		-	MD 0.17 más alto. (0.01 más alto. a 0.33 más alto.)	⊕⊕○○ BAJA	Existe incertidumbre en el efecto de la SICI en comparación con MDI sobre el promedio de HbA1C en el tercer trimestre del embarazo.
Macrosomía fetal Nº de participantes: 286 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ^{29,30}	RR 1.09 (0.71 a 1.68)	19.9%	21.7% (14.1 a 33.4)	1.8% más (5,8 menos a 13,5 más)	⊕○○○ MUY BAJA _{ab}	Existe incertidumbre en el efecto de la SICI en comparación con MDI sobre la incidencia de macrosomía fetal.
Ganancia de peso materna durante el embarazo Nº de participantes: 285 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ³⁰⁻³³	-		-	MD 0.19 más (0.88 menos a 1.27 más)	⊕⊕○○ BAJA _a	Existe incertidumbre en el efecto de la SICI en comparación con MDI sobre la ganancia de peso materna durante el embarazo.
Grande para edad gestacional Nº de participantes: 298 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ^{29,31,33}	RR 1.07 (0.88 a 1.30)	45.4%	48.6% (39.9 a 59)	3.2% más (5,4 menos a 13,6 más)	⊕○○○ MUY BAJA _{ab}	Existe incertidumbre en el efecto de la SICI en comparación con MDI sobre la incidencia del desenlace fetal grande para edad gestacional.

Explicaciones: a) Alto riesgo de sesgo de los estudios incluidos por falla en la randomización, cegamiento y reporte de los desenlaces - b) Se disminuyen dos niveles por imprecisión por fragilidad de datos de desenlaces y TOI.

EVIDENCIA ECONÓMICA

No se hallaron evaluaciones económicas específicas para las intervenciones y subpoblaciones evaluadas en este informe.

Riemsma y cols. publicaron en 2016 una evaluación económica sobre los SICI+SG (MiniMed® Paradigm™ Veo, Animas® Vibe™ y G4® PLATINUM CGM) frente a SICI y MDI para controlar la glucosa en sangre niveles en niños, adolescentes, adultos y embarazadas con DM1.³⁴ El estudio halló que la incorporación de los dispositivos SICI con autocontrol de glucosa en sangre por sangre capilar integrados, asumiendo un umbral común de £ 30 000 por relación de costo-efectividad incremental (RCEI) por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado, tendrían una alta probabilidad de ser incorporados respecto a los sistemas no integrados. Sin embargo, advierten que no es adecuado para modelar estos resultados a largo plazo para poblaciones de niños y adolescentes o embarazadas, principalmente porque el ajustes de riesgos y de las ecuaciones de progresión de los factores de riesgo del modelo que se basan en poblaciones adultas.³⁴

IMPACTO PRESUPUESTARIO/ESTIMACIÓN DE COSTOS

Se desarrolló un modelo de análisis de impacto presupuestario para evaluar el impacto financiero de potencial de la cobertura de infusores subcutáneos continuos de insulina con sensor de glucemia en pacientes con DM1 menores de 18 años (la subpoblación de embarazadas se consideró marginal en número y por lo tanto incluida en esta población objetivo global).

Tabla 6. Estimación de la población objetivo

Concepto	Valor	Fuente
Población Argentina 2020	45.376.763	INDEC ³⁵
Población < 20 años	14.544.190	INDEC ³⁵
Prevalencia Diabetes Nación	12,70%	ENFR 2018 ³⁶
Prevalencia Diabetes Mundial	13,90%	Mobasseri
% Diabéticos Tipo 1/Diabéticos	9,00%	ProDiaNeu ^{13,37}
Incidencia	0,00009	
Población diabética	1.847.112	Burrue1 ¹⁵
Población diabética Tipo 1	166.240	
Población diabética Tipo 1 con mal control metabólico	132.992	
Población diabética Tipo 1 incidente anual	1.309	Díaz-Cárdenas ³⁸

Se calculó un horizonte temporal de cuatro años, debido a que esta es la vida media útil de la tecnología en evaluación y el tiempo de garantía de la misma. Se tomó como perspectiva el sistema de salud argentino en su conjunto, dada la prevalencia de la patología y su distribución uniforme en la población.

Los comparadores utilizados fueron los regímenes de tratamiento intensivo con análogos de insulina más insulinas de acción rápida. Se utilizaron la dosis diaria definida (DDD) para cada una para estimar sus volúmenes de consumo ajustados a pacientes de 70 kg de peso. Las tasas de utilización y consumos se

tomaron a partir de consultas con especialistas clínicos en el manejo de pacientes DM1 con dificultades en el control metabólico, a fin de estimar los requerimientos diarios:

Tabla 7. Estimación de la utilización de recursos

Intervención: SICI + SG			Comparador: MDI		
	cantidad	unidad	Opción A	cantidad	Unidad
Dispositivo de infusión	1	4 años	Insulina Glargina	40	DDD (UI)
Set de infusión	30	3 meses	Insulina Aspártica	40	DDD (UI)
Reservorios	30	3 meses	Tiras reactivas	6	x día
Sensores	15	3 meses	Opción B	cantidad	Unidad
Insulina rápida	40	DDD (UI)	Insulina NPH	40	DDD (UI)
Tiras reactivas	4	x día	Insulina Aspártica	40	DDD (UI)
			Tiras reactivas	6	x día

Para la estructura de costos se tomaron los valores de adquisición de las tecnologías e insumos y los costos de insulinas y tiras reactivas. Se recabaron datos de costos unitarios provenientes de los registros web del sistema Kairos y de precios de acceso a los dispositivos tecnológicos evaluados provenientes de principales coberturas de la seguridad social (nacional y provincial) y empresas de medicina prepaga a diciembre 2020. Con esta información y en base a las tasas de utilización se arribó a una estimación de costo anual de tratamiento para la intervención evaluada y su comparador (media ponderada de MDI en base a análogos/NPH).

Tabla 8. Costos unitarios

INTERVENCIÓN			COMPARADOR A		
Ítem	Cantidad	Costo anual (ARS)	Ítem	Cantidad anual	Costo anual (ARS)
Dispositivo de infusión	1	596.409,00	Insulina glargina	365	84.496,15
			Insulina aspártica	365	55.765,17
Insumos	Cantidad anual	Costo anual	Tiras reactivas	2190	87.381,00
Set de infusión	120	502.200,00	Costo total anual Insulinas Análogas (ARS)		227.642,32
Reservorios	120	226.800,00	COMPARADOR B		
Sensores	60	808.560,00	Ítem	Cantidad anual	Costo anual (ARS)
Insulina rápida	365	68.898,95	Insulina NPH lapiceras	365	38.400,09
Tiras reactivas	1460	58.254,00	Insulina aspártica	365	55.765,17
			Tiras reactivas	2190	87.381,00
Costo anual insumos SICI+SG		1.664.712,95	Costo total anual Insulinas Convencionales		181.546,26
Costo total anual SICI+SG		2.261.121,95	Costo total anual ponderado MDI		204.603,50

Se modelaron cuatro participaciones de mercado hipotéticas considerando las dificultades en el acceso a la tecnología citada por los especialistas y pacientes (10%, 15% y 20%, y progresiva 10, 15 y 20% para el primer, segundo y tercer/cuarto año); finalmente, a cada análisis se le adjuntó una estimación con costos $\pm 10\%$.

Tabla 9. Escenario 1: 10% anual

ÍTEM	AÑO 2020	AÑO 2021	AÑO 2022	AÑO 2023
Casos anuales SICI+SG	13.299	13.430	13.561	13.692
Costo intervención (ARS)	57.318.291.082	49.950.680.542	50.436.768.378	50.922.856.214
Costo comparador MDI ponderado (ARS)	27.210.643.682	27.478.464.978	27.746.286.274	28.014.107.570
Impacto presupuestario incremental (ARS)	30.107.647.400	22.472.215.564	22.690.482.104	22.908.748.644
> 10% costos	33.118.412.140	24.719.437.121	24.959.530.315	25.199.623.509
< 10% costos	27.096.882.660	20.224.994.008	20.421.433.894	20.617.873.780

Tabla 10. Escenario 2: 15% anual

ÍTEM	AÑO 2020	AÑO 2021	AÑO 2022	AÑO 2023
Casos anuales SICI+SG	19.949	20.145	20.342	20.538
Costo intervención (ARS)	70.840.124.685	59.639.719.584	60.219.862.048	60.800.004.511
Costo comparador MDI ponderado (ARS)	27.210.643.682	27.478.464.978	27.746.286.274	28.014.107.570
Impacto presupuestario incremental (ARS)	43.629.481.003	32.161.254.607	32.473.575.774	32.785.896.941
> 10% costos (ARS)	47.992.429.103	35.377.380.067	35.720.933.351	36.064.486.635
< 10% costos (ARS)	39.266.532.903	28.945.129.146	29.226.218.196	29.507.307.247

Tabla 11. Escenario 3: 20% anual

ÍTEM	AÑO 2020	AÑO 2021	AÑO 2022	AÑO 2023
Casos anuales SICI+SG	26.598	26.860	27.122	27.384
Costo intervención (ARS)	84.361.958.287	69.328.758.626	70.002.955.717	70.677.152.807
Costo comparador MDI ponderado (ARS)	27.210.643.682	27.478.464.978	27.746.286.274	28.014.107.570
Impacto presupuestario incremental (ARS)	57.151.314.606	41.850.293.649	42.256.669.443	42.663.045.237
> 10% costos (ARS)	62.866.446.066	46.035.323.014	46.482.336.387	46.929.349.761
< 10% costos (ARS)	51.436.183.145	37.665.264.284	38.031.002.499	38.396.740.714

Tabla 12. Escenario 4: 10% - 15% - 20% - 20% anual

ÍTEM	AÑO 2020	AÑO 2021	AÑO 2022	AÑO 2023
Casos anuales SICI+SG	13.299	20.145	27.122	27.384
Costo intervención (ARS)	57.318.291.082	63.605.603.058	74.007.873.477	70.677.152.807
Costo comparador MDI ponderado (ARS)	27.210.643.682	27.478.464.978	27.746.286.274	28.014.107.570
Impacto presupuestario incremental (ARS)	30.107.647.400	36.127.138.081	46.261.587.203	42.663.045.237
> 10% costos (ARS)	33.118.412.140	39.739.851.889	50.887.745.924	46.929.349.761
< 10% costos (ARS)	27.096.882.660	32.514.424.273	41.635.428.483	38.396.740.714

El resultado en costo incremental anual medio para incorporar la tecnología podría variar para el sistema de salud argentino en su conjunto entre:

- **Escenario 1** (mínimo): **ARS 24.544.773.428** (\pm \$ 2.454.477.343)
- **Escenario 2** (medio): **ARS 35.262.552.081** (\pm \$ 3.526.255.208)
- **Escenario 3** (máximo): **ARS 45.980.330.734** (\pm \$ 4.598.033.073)
- **Escenario 4** (ponderado): **ARS 38.789.854.480** (\pm \$ 3.878.985.448)

Este impacto anual diferencial significaría incrementar el presupuesto anual del sistema de salud argentino en su conjunto desde un **0,71% hasta y un 1,33%**, lo que implicaría aumentar entre **43 a 82 veces** el límite presupuestario estimado para inversión anual en innovación tecnológica (0,015%).

RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA

Se identificaron 12 documentos sobre Recomendaciones y Política de cobertura acerca de los sistemas de infusión continua de insulina.

Guías de Práctica Clínica

La Ley Nacional de Diabetes N°23.737 y su modificatoria 26.914 publicada en 2013 no incluye entre los tratamientos a los sistemas de infusión continua de insulina. La Secretaria de Salud de la Nación en su Resolución N°423/18 "Normas para la provisión e insumos para diabetes", incluye a los sistemas de infusión subcutánea de insulina, sujeto a que se cumplan los criterios expuestos en la recomendación de la guía de uso de bombas de la SAD.³⁹ En Argentina, la SAD emitió en 2012 una guía para el uso de bombas de insulina, mencionando los criterios que deberían cumplirse para la indicación de estos dispositivos, entre los que se encuentra la presencia de complicaciones incipientes de la enfermedad, hipoglucemias intensas o frecuentes.⁴⁰

La Asociación Americana de Diabetes (ADA, su sigla del inglés *American Diabetes Association*) de los Estados Unidos en su guía de estándares sobre cuidado de médico de la DM, recomienda el uso de los sistemas de infusión continua de insulinas en pacientes con DM1; sin embargo, aclara que no existe evidencia contundente que pueda guiar la toma de decisión respecto a cada paciente.⁴¹

Agencias de evaluación de tecnologías sanitarias

La Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnología en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technology in Health*) en su ETS sobre bombas de insulina para adultos y embarazadas con DM1 del año 2015, concluyen que la efectividad clínica de las SICI sin sensor para esta población es incierta debido a que los estudios no evalúan desenlaces críticos de la enfermedad y los seguimientos no superan los dos años.⁴² Para las SICI+SG mencionan que podrían tener un mejor control glucémico sin aumentar el riesgo de hipoglucemia en comparación con el MDI, y que no se halló evidencia que compare SICI vs SICI+SG en estas poblaciones. Por último, recomienda el uso de los dispositivos en adultos con mal control de la enfermedad con MDI.⁴² La Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías de Brasil (CONITEC) publicó en 2018 una ETS con el objetivo de evaluar los SICI con y sin sensor en pacientes con DM1.⁴³ El informe concluye que la evidencia disponible no respalda la superioridad de SICI en comparación con la terapia con MDI, y que la evidencia indican una reducción marginal en los niveles de HbA1c a favor de los SICI. También, argumentan que no hay evidencia suficiente sobre los eventos adversos, los eventos hipoglucémicos, las complicaciones tardías de la diabetes, la mortalidad y la costo-efectividad.⁴³

En Argentina, la Superintendencia de Servicios de Salud en su Resolución N°46/2017 reconoce el reembolso de los sistemas de infusión subcutánea de insulina.⁴⁴ En Chile, en el marco de las Garantías Explícitas en Salud de la Ley Ricarte Soto, emitió el documento “Tratamiento basado en la administración de insulina a través de infusores subcutáneos para la DM inestable”, donde recomiendan la cobertura del sistemas de infusión continuo de insulina en pacientes diagnosticados hace seis meses en niños y un año en adultos, que a pesar de una correcta adherencia al tratamiento no pueden lograr control glucémico (HBA1c $\geq 8\%$) o que presentan hipoglucemias severas o inadvertidas (≤ 54 mg/dl) de al menos 15 minutos de duración.⁴⁵ El Fondo Nacional de Recursos de Uruguay en su “Normativa de cobertura de infusión subcutánea continua de insulina” recomienda la cobertura en pacientes menores de 15 años con mal control diabético.⁴⁶ CONITEC de Brasil decidió no dar cobertura en 2018 a los SICI con y sin sensor en pacientes con DM1 debido a los mismos representan solo una disminución marginal de la glucemia con incertidumbre sobre los eventos adversos y costo-efectividad respecto a las MDI.⁴³ El Departamento de Salud Australiano en su Listado de dispositivos con cobertura, incluye a los SICI+SG.⁴⁷

APORTES DE LA SOCIEDAD CIVIL Y CIENTÍFICA

Con el objeto de obtener el enfoque, participación y visión de la mayor parte de los interesados del sistema de salud y ordenar sus aportes de manera sistematizada, se convocó a diferentes actores de la sociedad civil y científica desde la Coordinación General de la CONETEC para su participación en el proceso de evaluación, tanto para brindar información a los grupos de Trabajo como a través de mecanismos concretos de participación (formularios web, exposición y/o votación en reuniones de Mesa Técnica) de acuerdo a lo descrito en los puntos 4.7 y 4.8 del Manual Operativo de Estructura y Funcionamiento (Documento Técnico N° 1).

PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES

Para esta instancia se pusieron a disposición 4 (tres) modelos de participación:

- A. Formulario web de acceso abierto y directo (disponible en la página web CONETEC)
- B. Formulario específico (enviado al listado de asociaciones de pacientes)
- C. Exposición de pacientes expertos (sobre su experiencia personal y visión particular ante los representantes de la Mesa Técnica).
- D. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (2 votos)

Se recibieron 50 respuestas al formulario abierto en la web CONETEC, orientado especialmente a registrar la opinión de pacientes con experiencia en el uso de la tecnología evaluada: la mayoría de las encuestas refirieron residencia principalmente en CABA y AMBA (se recibieron también formularios de pacientes provenientes de las provincias de Corrientes y Santa Fe). El total de los respondedores presentaban DM tipo 1, y el 54% refería participar en ONGs.

En relación a las preguntas sobre el significado, conocimiento sobre la enfermedad y actitud ante la misma, la respuesta más general es “intentar que la diabetes no sea el centro de la vida de la persona” y eso ocurre gracias principalmente a la educación diabetológica, el empeño personal y los avances tecnológicos, que brindan mayor seguridad y conocimientos. Se resaltó la importancia de tener una Ley Nacional.

Sobre el resultado probable de la enfermedad, la mayoría manifiesta que la misma no genera deterioros físicos ni psíquicos siempre que se tenga un tratamiento personalizado. En la actualidad, con los avances del conocimiento, la educación y la tecnología, es una enfermedad crónica absolutamente controlable; y estando controlado y cuidado, logrando un equilibrio y un balance adecuados, se puede aspirar a una vida medianamente normal. Una minoría agregó que si no se controla adecuadamente la enfermedad puede llevar a consecuencias muy graves.

En relación a los tratamientos actualmente en uso se recibieron las siguientes respuestas:

- Microinfusor de Insulina con Monitoreo: 19 personas
- Sensor de glucemia con sistema FreeStyle: 6 personas
- Tratamiento convencional de insulinas y tiras reactivas: 25 personas.

El 70% contestó que usa o alguna vez usó algún sistema de infusión de insulina.

Los beneficios reconocidos como más importantes de esta modalidad de tratamiento, la mayoría concuerda en lo importante de poder tener el conocimiento durante las 24 horas del valor de las glucemias sin requerir los pinchazos en el dedo constantemente, así como observar las flechas indicadoras de subidas y/o bajadas de la glucemia que ayudan a programar sus actividades inmediatas con certeza, y evitar muchas hipoglucemias nocturnas.

Por otra parte, y en relación a los efectos secundarios, la mayoría de los pacientes en tratamiento se centraron no en dificultades del dispositivo, sino en los inconvenientes derivados de retrasos o entrega insuficiente de insumos por parte de las coberturas médicas (EMP - OOSS)

La mayoría espera mejorar la calidad de vida y evitar complicaciones derivadas de la enfermedad en el futuro.

En relación al uso de la tecnología y la actividad laboral, el 91% de los encuestados respondió que los dispositivos le permiten trabajar sin inconvenientes.

Finalmente, un 48% respondió que el tratamiento no le representa un ahorro en los costos ni representa un impacto excesivo sobre la economía familiar.

Finalmente, participó como paciente experto el representante ante la Mesa de Pacientes por el área de enfermedades crónicas no transmisibles, quien como paciente con DM1 en uso actual de un dispositivo de infusión continua y a cargo de la asesoría legal de una asociación que representa a pacientes diabéticos pudo dar a conocer en detalle la complejidad del tema y los matices de cobertura, de educación necesaria, de ventajas y precauciones en el uso de la tecnología ante los representantes de la Mesa Técnica. Finalmente, los representantes de pacientes participaron con dos votaciones para el Marco de Valor.

PARTICIPACIÓN DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Formulario específico (enviado al listado de sociedades científicas interesadas en la patología)
- B. Discusión en las reuniones de Mesa Técnica
- C. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (1 voto)

La participación estuvo a cargo del Comité de Innovación en Diabetes de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), cuyos representantes enviaron formularios, participaron en la discusión de Mesa Técnica y emitieron su voto sobre el Marco de Valor.

En relación al **impacto de la patología a nivel de los pacientes**, señalaron aspectos que afectan la calidad de vida, tanto para las hipoglucemias (con síntomas y consecuencias inmediatas y a largo plazo, afectando la vida cotidiana, el espacio laboral y social) como las hiperglucemias (con su requerimiento de internación en cetoacidosis, o el temor a las complicaciones tardías). Apuntan también el efecto de la carga del tratamiento impacta en esta dimensión del bienestar, particularmente en pacientes con múltiples dosis de insulina y punciones capilares para obtener datos de monitoreo glucémico, anticipar la dosis a la comida, evaluar la cantidad de hidratos y otros nutrientes que programan ingerir, considerar la influencia del ejercicio antes o después de la comida, el contexto en el cual están situados y las experiencias previas para tomar decisiones terapéuticas en cada una de estas circunstancias. Señalan también el efecto del requerimiento creciente de completar formularios ante las coberturas para la provisión de insumos y medicación crónica, sumado al detrato que reciben los pacientes en la realización de estos trámites.

Los aspectos que producen incertidumbre y temor son las hipoglucemias, las dificultades en el manejo cotidiano de su tratamiento para obtener niveles adecuados de control, y también las trabas burocráticas impuestas por el sistema de financiadores para el acceso y sostenimiento de sus tratamientos (temor a perder su cobertura). Lo anteriormente mencionado afecta gravemente al entorno familiar y social de los pacientes.

En relación a los **beneficios** que aporta la tecnología propuesta, citan que el sistema integrado con sensores continuos de glucemia realiza un ajuste automático de la dosis de insulina infundida en forma permanente (cada 5 minutos) acorde con los valores de glucemia, tendiente a sostener un objetivo seguro de 120 mg/dl y variando desde una infusión máxima con valores elevados de glucosa hasta la suspensión de dicha infusión ante predicción de riesgo de hipoglucemias. El sistema permite que variaciones extremas y sostenidas del control glucémico se traduzcan en salidas del modo automático con las correspondientes alertas al usuario para garantizar el mantenimiento de un control adecuado.

En su opinión, estas características facilitan que la persona mantenga niveles de glucosa adecuados y seguros gran parte del día y sobre todo durante la noche, cuando duermen: de este modo reducen el tiempo en hiperglucemia y previenen o evitan los episodios de hipoglucemias (sobre todo de eventos nocturnos e inadvertidos). Estos beneficios no pueden lograrse con las otras opciones existentes hasta el momento.

Son muy seguros en pacientes que reciben y participan en programas permanentes de educación estructurada y entrenamiento en la utilización de estos equipos, siendo las personas con diabetes insulino dependiente, sea esta de etiología inmunitaria u otra, las que se benefician de esta tecnología (en especial en niños, en quienes reduce el tiempo en hiperglucemia y por lo tanto el riesgo de desarrollo de lesiones evolutivas, y previenen los episodios de hipoglucemias).

Con respecto a la **evidencia disponible**, en su opinión la misma es clara respecto a los beneficios metabólicos y de calidad de vida que brindan a los pacientes con diabetes tipo 1. El uso de esta tecnología está contemplado en todas las guías internacionales actualmente reconocidas, así como de las "Recomendaciones para el uso de tecnología en Diabetes- 2020" (redactada por los participantes de este informe, quienes también adjuntaron la bibliografía accesoria citada en la revisión previa).

La **cobertura de estos equipos** es completa en varios países europeos con sistemas nacionales de salud (ej: Suecia, Noruega, Dinamarca, Reino Unido, Eslovenia, Alemania, España), Israel y en América Latina (ej: Colombia y Chile). En Estados Unidos la provisión de estos equipos está sujeto a su sistema de financiación mixto. Muchos de estos países incluyen en sus recomendaciones la necesidad de evaluación continua del uso adecuado de estos equipos y la posibilidad de suspenderlo en el caso de que dicha evaluación así lo indique.

Señalan que no existen dudas respecto a la efectividad de estos sistemas si están correctamente indicados y el paciente se encuentra dentro de un programa de educación estructurada, seguimiento y evaluación permanente.

Citan que el **costo de los sistemas** es elevado, aún más que los sistemas aislados de infusión de insulina subcutánea (Accu-chek Spirit Combo, Accu-chek Solo, Paradigma 715) y de monitoreo continuo de glucosa de escaneo intermitente (FreeStyle Libre- Abbott) existentes en nuestro país en la actualidad (aunque en su opinión no son comparables entre sí, al tratarse de dos tecnologías diferentes)

En su informe adjuntan estudios que demuestran el beneficio de utilizar estos equipos contrabalanceando a los costos, en cuanto a sostener un adecuado control de la diabetes con la disminución de eventos agudos hipoglucémicos y desarrollo de lesiones evolutivas de la DM 1 en comparación con múltiples dosis de insulina. También hay evidencia de que estos sistemas pueden reducir el riesgo de hipoglucemias asociado al ejercicio y aportar beneficios psicosociales de relevancia (la evidencia adicional enviada fue evaluada en la revisión citada previamente).

En relación al **impacto en la organización asistencial**, opinan que la tecnología influiría positivamente, reduciendo el requerimiento de espacios o nuevos cargos de personal, conformando equipos multidisciplinarios expertos, con accesibilidad por medios de comunicación avanzados (ej: telemedicina) para funciones asistenciales, docentes, de investigación y evaluación permanente. Señalan que sería de fundamental trascendencia la interacción y comunicación permanente entre estos equipos y las autoridades gubernamentales que se ocupan de la regulación y evaluación de este tipo de recursos (ej: CONETEC).

Finalmente, esperan que la tarea de la CONETEC genere recomendaciones terapéuticas basadas en la evaluación comparativa a largo plazo de diferentes alternativas con diversas tecnologías, en relación a efectividad y costo beneficio (más allá de lo que significa la inversión inicial) y que considere los costos que acarrea a lo largo de la vida de una persona con diabetes el hecho de no usarlas y verse expuesto a lesiones evolutivas cuyo abordaje es también altamente costoso (tratamiento de complicaciones inmediatas y diferidas de la enfermedad, tanto sanitarias como laborales o sociales); que continúe la interacción de los diferentes sectores involucrados en la incorporación y utilización de nuevas tecnologías, con acuerdos basados en las evidencias propias, con evaluación permanente del sistema, con actualización sobre las tecnologías, y con guías y recomendaciones que den sustento y fundamento significativo las prescripciones, facilitando el proceso de acceso a los pacientes.

PARTICIPACIÓN DE ÁREAS ESPECÍFICAS DEL MINISTERIO DE SALUD

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Formulario específico (enviado al listado de sociedades científicas)
- B. Discusión en las reuniones de Mesa Técnica
- C. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (1 voto)

La participación estuvo a cargo de la Dirección Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades No Transmisibles (DiNAIENT).

En relación a los aspectos de la patología que afectan más **la calidad de vida** de los pacientes con DM1 se resumen en tres aspectos: los cambios en la rutina y la sobrecarga que demandan los cuidados cotidianos que la persona tiene que llevar adelante para procurar un buen control de la enfermedad; las complicaciones agudas y crónicas de la diabetes, asociadas al mal control glucémico y de los factores de riesgo asociados; y finalmente, por los efectos adversos del tratamiento especialmente, el desarrollo de hipoglucemias.

Sobre los **beneficios y riesgos** de la tecnología en evaluación, se describieron las dos opciones actuales de tratamiento: el tratamiento bolo-basal con múltiples dosis diarias de análogos de insulina y por otro los infusores de insulina con o sin sensor continuo de glucemia integrado. Los infusores de insulina con sensor continuo de glucemia comparado con aquellos sin sensores reducirían la hipoglucemia nocturna y las hipoglucemias graves sin aumentar los valores de HbA1c y podrían mejorar algunos aspectos vinculados con la calidad de vida. Los riesgos de los infusores de insulina con sensor continuo de glucosa son los mismos que los de aquellos que no tienen integrado el sensor:

- potencial incremento de riesgo de cetoacidosis diabética (suele deberse a desprendimiento, bloqueo o fuga del equipo de infusión o los conectores, con la consecuente interrupción de la infusión de insulina),
- dificultades técnicas en la calibración,
- molestias por el tamaño de los dispositivos,
- algunos pacientes, intromisión de alarmas.

El grupo de personas que se beneficiaría con el infusor de insulina con sensor continuo de glucosa integrado serían aquellas personas con DM1 que presentan hipoglucemias nocturnas, desapercibidas y/o severas, siempre que estén adecuadamente seleccionados, motivados para utilizarlo, adecuadamente educados y reciban atención por un equipo con experticia y experiencia en la tecnología.

En menores de 12 años, las guías de práctica clínica recomiendan el uso de bombas de insulina de manera genérica, en quienes el tratamiento con múltiples dosis de insulina resulte inapropiado o impráctico (1,2) y en niños y adolescentes que no alcancen la meta de control glucémico con múltiples inyecciones de insulina (3,4). Para aquellos con hipoglucemias severas y para alcanzar un buen control metabólico con menor riesgo de hipoglucemias, recomiendan específicamente el uso de infusores de insulina con sensor continuo de glucosa integrado (2,3). Se recomiendan los modelos con sensor continuo de glucosa y suspensión automática de la infusión de insulina en quienes utilizan bombas de insulina sin sensor integrado y experimentan hipoglucemias nocturnas, severas o desapercibidas. También mencionan que

estos modelos con sensor de glucosa integrado podrían mejorar el control glucémico sin aumentar el riesgo de hipoglucemias comparados con la terapia bolo-basal (2).

Las guías destacan al mismo tiempo la importancia de una **selección adecuada de los candidatos**, apoyo continuo y consultas frecuentes con el equipo de salud, idealmente interdisciplinario que incluya un educador y un médico o enfermero con experiencia en el uso de la tecnología; y por otro lado, señalan la necesidad de evaluar si el paciente presenta una mejora sustancial en los valores de HbA1C o en los episodios de hipoglucemia para definir si se mantiene esta modalidad de tratamiento (1,2,4).

Respecto a la población general de mujeres con DM1 que cursan un embarazo existe controversia sobre la superioridad de las bombas de insulina por sobre las múltiples dosis, aunque algunas guías plantean considerar su uso, idealmente antes de la concepción (2). Por último, no se recomienda el uso de bombas de infusión de insulina en personas con DM2.

En cuanto a las **mejoras organizacionales**, refieren que la incorporación de la tecnología permitiría un mejor manejo en la subpoblación objetivo, aunque probablemente requeriría entrenar a los profesionales de la salud para formar equipos con una distribución a nivel país tal que permitiera un acceso equitativo a una atención de calidad.

Finalmente, no brindan información sobre **el impacto de costos** argumentando desconocer los mismos.

Referencias:

1) National Institute of Health and Care Excellence. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. Published: 26 August 2015. Last updated 16 December 2020.

2) International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. Clinical Practice Consensus Guidelines 2018.

3) Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Can J Diabetes. 2018;42(Suppl 1): S1-S325.

4) Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Subsecretaría de Salud Pública - División de Planificación Sanitaria. Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Protocolo de bombas de insulina. 2019

PARTICIPACIÓN DE LA INDUSTRIA

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Colaboración voluntaria con información requerida por los Grupos de Trabajo.
- B. Envío de información complementaria a representantes de la Mesa Técnica.
- C. Exposición de evidencias y análisis económicos ante los representantes de la Mesa Técnica.

Se enviaron comunicaciones formales mediante canales electrónicos a los contactos de acceso de la Cámara Argentina de Insumos y Equipamiento Médico (CADIEM) y de la empresa Medtronic, sin tenerse respuesta a dichos comunicados.

CONCLUSIONES

Con respecto al uso de sistemas de infusión continua de insulina con sensor (SICI) en comparación con esquemas optimizados de múltiples inyecciones diarias (MDI, considerado el estándar de tratamiento) en pacientes niños y adolescentes con DM1, la evidencia presenta un nivel de sesgo alto, debido a dificultades de cegamiento de pacientes y operadores (excepto para el desenlace cetoacidosis diabética). Los resultados integrados fueron:

- Existe incertidumbre en el efecto de la intervención sobre la prevención de episodios de cetoacidosis diabética (RR 0.79 (IC95% 0.29 a 2.13); la diferencia de riesgo absoluto (DR) es 0.6% menos (IC95% de 2.1% menos a 3.4% más) y la certeza de la evidencia es MUY BAJA,
- Existe incertidumbre en el efecto de la intervención sobre la incidencia de episodios de hipoglucemia severa: el riesgo relativo es 1.37 (IC95% 0.67 a 2.78), la DR = 1.75 más (IC 95% 1.5% menos a 8% más) y la certeza de la evidencia es MUY BAJA.
- El uso de SICI podría asociarse con una disminución marginal en la media de HbA1C en relación con el tratamiento con MDI: la DR = 0.58 % menos en el grupo intervención a los 12 meses de tratamiento (0.36% menos a 0.79 % menos) con un nivel de certeza BAJA
- Existe incertidumbre en el efecto de la intervención sobre la calidad de vida en niños de 12 a 16 años (seguimiento: media 12 meses, evaluado con la herramienta KINDL-DM) que fue SMD 0.22 SD menor (IC95% 0.62 menor a 0.17 más alto).
- En el análisis de subgrupo relacionado con SICI con monitoreo continuo de glucemia (CGM o tipo híbrido) frente a múltiples dosis de insulina (MDI) en relación a otros dispositivos con sensor de tipo no híbrido mostraron que podría asociarse con una disminución marginal de la HbA1C (0.66% menor, IC95% 1.28 menor a 0.03 menor), con un nivel de certeza BAJA a los 12 meses. El análisis de estos datos presentaba una heterogeneidad moderada y beneficio marginal para este desenlace subrogado.

Con respecto a los sistema de infusión continua de insulina subcutánea (SICI) comparado con múltiples inyecciones diarias en pacientes embarazadas con DM tipo 1, la evidencia presenta un nivel de sesgo alto para todos los desenlaces evaluados (debido al bajo número de individuos en cada estudio, y dificultades en la randomización, el cegamiento de pacientes y operadores). Los resultados integrados fueron:

- Existe incertidumbre sobre el efecto de la SICI en la mortalidad perinatal; la RR =1,47 (IC95% 0.64 a 3.38); la DR absoluto es 2.3% más (IC95% 1.8% menos a 11.6 % más) y la certeza de la evidencia es MUY BAJA.
- Existe incertidumbre en el efecto de la SICI en la incidencia de parto pretérmino (<37 semanas); la RR = 1,17 (IC95% 0.86 a 1.58); la diferencia de riesgo absoluto es 5% más (IC95% 4.1% menos a 17.2 % más) y la certeza de la evidencia es MUY BAJA
- Existe incertidumbre en el efecto de la SICI vs MDI en el promedio de HbA1C en el 3er trimestre; la DR es 0.17 % más alto en el grupo intervención (IC95% 0.36% a 0.79 % más alto), con nivel de certeza MUY BAJA.
- Existe incertidumbre en el efecto de la SICI en la incidencia de macrosomía fetal; la RR =1,09 (IC95% 0.71 a 1.68); la diferencia de riesgo absoluto es 1.8% más (IC95% 5.8% menos a 13.5 % más); y la certeza de la evidencia es MUY BAJA.
- Existe incertidumbre en el efecto de la SICI en la ganancia de peso materna en el embarazo (DR es 0.19 más (IC95% 0.88 menos a 1.27 más) con nivel de certeza MUY BAJA
- Existe incertidumbre en el efecto de la SICI en la incidencia de recién nacido de alto peso para la edad gestacional; la RR =1.07 (IC95% 0.88 a 1.30); la DR es 3.2% más (IC95% 5,4 menos a 13,6 más) con nivel de certeza MUY BAJA

La opinión de los pacientes usuarios de la tecnología y la sociedad científica resalta los beneficios en la calidad de vida y el mejor manejo y control de la enfermedad, aunque citan la necesidad de orientar el uso de estos dispositivos a poblaciones seleccionadas y con adecuado nivel de educación, capacitación y red

de acceso a la atención; refieren de manera particular una gran complejidad burocrática en el acceso a la tecnología.

El resultado del análisis de impacto presupuestario de inclusión de esta tecnología en escenarios conservadores de inserción (10 a 20% de la población objetivo) tiene como repercusión un importante incremento en el gasto, equivalente a aumentar el presupuesto anual del sistema de salud argentino en su conjunto desde un 0,71% hasta y un 1,33%, lo que implicaría superar entre 43 a 82 veces el límite presupuestario estimado para inversión anual en innovación tecnológica (0,015%).

PROCESO FINAL DE EVALUACIÓN

De acuerdo a los considerandos del Manual Operativo de Estructura y Funcionamiento (Documento Técnico N° 1), a partir de los datos preliminares expuestos en el informe, se dio participación a la Mesa Técnica y a la Mesa de Recomendaciones de manera sucesiva para la conformación del resultado final de la evaluación.

MESA TÉCNICA

Conformada por 13 (trece) representantes de diferentes espacios, su objetivo es acercar todas las perspectivas técnicas necesarias para el correcto consenso e integración del Marco de Valor.

Esta instancia tuvo como funciones participar en reuniones de presentación de resultados del Grupo de Trabajo, así como presentaciones de pacientes y la industria, emitiendo en base a dichos informes la votación sobre los criterios del Marco de Valor, generando una justificación explícita avalando la opción elegida.

En base la información evaluada, se recibieron las votaciones de los 13 representantes para la tecnología en evaluación, cuyo resultado se muestra en el siguiente esquema:

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Utilizando la metodología GRADE, y luego de evaluar las presentaciones del Grupo de Trabajo y los aportes realizados por los participantes en la discusión (tanto verbal como de materiales bibliográficos enviados), la Mesa Técnica clasificó a la calidad global de la evidencia, según los desenlaces evaluados, para SICI + CGM vs MDI, como BAJA, tanto para pacientes <18 años como embarazadas con DM1.

MAGNITUD DEL BENEFICIO

Para la comparación SICI + CGM vs MDI, tanto para pacientes <18 años como embarazadas con DM1, se utilizó la clasificación propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG, Alemania). La Mesa Técnica clasificó, de acuerdo a la información analizada proveniente de la evidencia, a la magnitud del beneficio como PEQUEÑO para SICI +CGM en comparación con los esquemas de MDI en pacientes DM1 menores de 18 años y como INSIGNIFICANTE para el caso de pacientes embarazadas DM1.

En cuanto a los riesgos del uso de SICI +CGM vs MDI, la Mesa Técnica consideró al mismo como PEQUEÑO para ambas poblaciones sobre la información analizada.

IMPACTO ECONÓMICO

En base a las evaluaciones económicas relevadas y el análisis de impacto presupuestario de elaboración propia, la Mesa Técnica consideró que la incorporación de los sistemas SICI + CGM aún en poblaciones objetivo seleccionadas (10-20% del total de pacientes DM1 con inadecuado control glucémico) del sistema

de salud argentino, podría implicar un gasto EXTENSO en comparación con el cuidado estándar (MDI) por lo que el impacto económico PROBABLEMENTE FAVORECE AL COMPARADOR (esta consideración se aplica tanto a pacientes menores de 18 años como a embarazadas). El nivel de confianza en esta estimación del impacto económico fue considerado como MODERADO para el caso de menores de 18 años y BAJO para embarazadas.

Finalmente, tomando como referencia la metodología propuesta por el IECS (Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria), el impacto económico que generaría la cobertura de los Infusores Subcutáneos Continuos de Insulina con sensor sería NO FAVORABLE en ambas poblaciones evaluadas.

IMPACTO EN LA EQUIDAD

Para este dominio, la Mesa Técnica concluyó que la incorporación de Infusores Subcutáneos Continuos de Insulina con sensor PROBABLEMENTE FAVORECE LA INEQUIDAD al ser comparado con el estándar de cuidado de regímenes de múltiples inyecciones de insulina, para ambas poblaciones objetivo evaluadas.

IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA

Teniendo en cuenta la metas del desarrollo sustentable 2030 aprobadas por la Organización de la Naciones Unidas (ONU) en 2015 y las políticas sustantivas del Ministerio de Salud de la Nación de la Argentina referidas a reducción de mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles mediante la prevención y el tratamiento de las mismas, podría asumirse que la implementación de la tecnología evaluada probablemente no colabore con alcanzar dichas metas, siendo probable que interfiera con la implementación y desarrollo de otras metas o políticas del Ministerio de Salud de la Nación Argentina.

El gasto para implementar dichas políticas podría limitar la continuidad de otras estrategias sustantivas. Por lo expuesto, la Mesa Técnica consideró la cobertura de esta tecnología como de impacto PROBABLEMENTE NEGATIVO EN LA SALUD PÚBLICA frente a su comparador estándar (MDI) para ambas poblaciones objetivo evaluadas.

A continuación, se muestran los resultados de votación de la Mesa Técnica entre la tecnología en evaluación en las 2 instancias de comparación:

ATRIBUTOS DEL MARCO DE VALOR	Infusor de insulina + sensor continuo de glucemia en DBT1 (<18 años) vs MDI	Infusor de insulina + sensor continuo de glucemia en DBT1 y embarazo vs MDI
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	BAJA	BAJA
MAGNITUD DEL BENEFICIO	PEQUEÑO	INSIGNIFICANTE
MAGNITUD DEL RIESGO	PEQUEÑO	PEQUEÑO
IMPACTO RELACIÓN GASTO / AHORRO	GASTO EXTENSO	GASTO EXTENSO
IMPACTO ECONÓMICO INTERVENCIÓN VS COMPARADOR	PROBABLEMENTE COMPARADOR	PROBABLEMENTE COMPARADOR
CERTEZA DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA	MODERADA	BAJA
IMPACTO EN LA EQUIDAD	PROBABLEMENTE INEQUITATIVO	PROBABLEMENTE INEQUITATIVO
IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA	PROBABLEMENTE NEGATIVO	PROBABLEMENTE NEGATIVO

MESA DE RECOMENDACIONES

Este espacio tiene como función la votación de una recomendación respecto al marco posible de cobertura de las tecnologías evaluadas. Por dicho motivo, convoca a la participación de financiadores clave del sistema de salud, con peso de representatividad en función de número de afiliados bajo cobertura. Las recomendaciones generadas se efectivizan mediante un proceso de votación final.

Para poder cumplir con sus funciones, la Mesa de Recomendaciones evaluó la presentación del Grupo de Trabajo y la votación del Marco de Valor realizado por la Mesa Técnica, que suma en su proceso de elaboración las consideraciones de los pacientes, datos específicos aportados por los productores de tecnología y opiniones de las sociedades científicas. Sobre este reporte se realizó una votación para una recomendación final no vinculante.

RECOMENDACIÓN:

Existe un nivel de evidencia de baja certeza para el uso de sistemas infusores de insulina con sensor continuo de glucemia en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 menores a 18 años o embarazadas en comparación con regímenes intensificados de insulina. Los resultados clínicos dan cuenta de un nivel pequeño (< 18 años) o insignificante (embarazadas) tanto de beneficios como riesgos con el uso de esta tecnología.

Con un nivel certeza moderada a baja para las evaluaciones económicas, este análisis encuentra un nivel de gasto extenso a los precios corrientes, que favorece probablemente al uso de tratamiento estándar (regímenes intensificados de insulina) para ambas poblaciones.

La tecnología, al momento de la evaluación económica realizada para este informe, implicaría incrementar sensiblemente los umbrales de gasto sanitario de referencia considerados por la CONETEC:

- cubrir la población objetivo basal con esta opción terapéutica (= 13.200 pacientes) aún en escenarios conservadores implicaría incrementar el presupuesto del sistema sanitario argentino un 0,71%, equivalente a 43,3 veces el límite máximo de incremento porcentual de gasto sanitario global (0,015%) del país para la incorporación de innovación tecnológica
- esto sería equivalente a dejar de cubrir el gasto anual en salud de 318.513 personas, o bien necesitando incorporar 318.513 personas que aporten su gasto anual en salud, pero sin consumir servicios para cubrir la incorporación de esta tecnología
- a nivel individual, cubrir el tratamiento anual de 1 paciente equivale a dejar de cubrir el gasto en salud anual de 23 personas o requerir la incorporación de 23 personas que aporten su gasto anual en salud, pero sin consumir ningún servicio
- financiar su incorporación resulta equivalente a la cobertura de 104.417 haberes mínimos jubilatorios anuales

Completando el análisis del marco de valor, el uso sistemas infusores de insulina con sensor continuo de glucemia tendría un impacto probablemente negativo sobre la equidad y para la salud pública.

Por lo tanto, en el contexto actual y ante las condiciones evaluadas en el marco de valor y los parámetros de costos analizados, se recomienda NO CUBRIR la tecnología en evaluación.

CONTRIBUCIONES RECIBIDAS LUEGO DE LA PUBLICACIÓN DEL INFORME PRELIMINAR

No se recibieron aportes al informe preliminar durante el espacio de consulta pública.

REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Diabetes: panorama general. <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
2. Organization WH. Classification of Diabetes Mellitus. World Health Organization; 2019.
3. Organización Mundial de la Salud (OMS). Informe mundial sobre la diabetes. <https://www.who.int/diabetes/global-report/es/>. Published 2016.
4. Cuarta encuesta nacional de factores de riesgo para enfermedades no transmisibles. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_preliminares.pdf. Published 2019.
5. Pérez-Marín M, Gómez-Rico I, Montoya-Castilla I. Type 1 diabetes mellitus: psychosocial factors and adjustment of pediatric patient and his/her family. Review. Arch Argent Pediatr. 2015;113(2):158-162. doi:10.5546/aap.2015.158
6. American Academy of Pediatrics Committee on Children With Disabilities and Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health: Psychosocial risks of chronic health conditions in childhood and adolescence. Pediatrics. 1993;92(6):876-878.
7. Sociedad Argentina de Diabetes. Equipos de trabajos. Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes Vol. 53 No 2 Septiembre-diciembre de 2019: 117-118. <http://diabetes.org.ar/2019/media/attachments/2020/01/28/53-3.pdf>. Published 2019. Accessed December 30, 2020.
8. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. GPC sobre DM1. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco-Os. https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_513_Diabetes_1_Osteba_compl.pdf. Accessed December 30, 2020.
9. Weinstock R, Hirsch I, Mulder J. UpToDate. Management of blood glucose in adults with type 1 diabetes mellitus. www.uptodate.com. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
10. Litwak LE, Querzoli I, Musso C, Dain A, Houssay S, Costa Gil JE. Monitoreo continuo de glucosa: Utilidad e indicaciones. 2019. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1002586>.
11. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC). Formulario de participación de pacientes: Infusor de insulina con control glucémico en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1.
12. Saleme A, Daín A, Carnero R, Kabakian L, Ruiz ML y Sosa L. 6 voces en 10 minutos: Recomendaciones para el uso de tecnología en diabetes. Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes Vol 54, No 3 Sup (2020). <https://www.revistasad.com/index.php/diabetes/article/view/275/244>. Accessed December 30, 2020.
13. Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghojzadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. Heal Promot Perspect. 2020;10(2):98-115. doi:10.34172/hpp.2020.18
14. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2009;10 Suppl 12:3-12. doi:10.1111/j.1399-5448.2009.00568.x
15. Ministerio de Salud de la Nación. Estudio de carga de enfermedad. https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000226cnt-02-estudio_de_carga_fesp.pdf. Published 2019. Accessed December 30, 2020.
16. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición ANMAT N° Disp 7099-19. Disposiciones modificatorias y reválidas N°: DC 4927-19 Modificación. 1842-285#0001. https://helena.anmat.gob.ar/uploads/pdfs/crt_23833_30660042640_2917.pdf?rnd=e2b7ea2c-f4e1-442b-8cc0-c7d6cf9fa7c3. Published 2020. Accessed December 30, 2020.

17. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición ANMAT N° 13129-16 de fecha 30 noviembre 2016 Disposiciones modificatorias y reválidas N°: Disp 1853-17 Rectificación DC 4193-17 Modificación N° rev: 1842-284#0001. https://helena.anmat.gob.ar/uploads/pdfs/crt_23823_30660042640_2917.pdf?rnd=ff676f0c-b740-4a35-919d-e5b6e0cff5e7. Published 2016. Accessed December 30, 2020.
18. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. doi:10.1136/bmj.j4008
19. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928. doi:10.1136/bmj.d5928
20. Misso ML, Egberts KJ, 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. doi:10.1002/14651858.CD005103.pub2
21. Farrar D, Tuffnell DJ, West J, West HM. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane database Syst Rev*. 2016;(6):CD005542. doi:10.1002/14651858.CD005542.pub3
22. Rosner B, Roman-Urrestarazu A. Health-related quality of life in paediatric patients with Type 1 diabetes mellitus using insulin infusion systems. A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(6):e0217655-e0217655. doi:10.1371/journal.pone.0217655
23. Blair JC, McKay A, Ridyard C, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injection regimens in children and young people at diagnosis of type 1 diabetes: pragmatic randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ*. 2019;365:l1226. doi:10.1136/bmj.l1226
24. Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JAH, Vincent M, Tamborlane W V. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1554-1558. doi:10.2337/diacare.27.7.1554
25. Mueller-Godeffroy E, Vonthein R, Ludwig-Seibold C, et al. Psychosocial benefits of insulin pump therapy in children with diabetes type 1 and their families: The pumpkin multicenter randomized controlled trial. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(8):1471-1480. doi:10.1111/pedi.12777
26. Wilson DM, Buckingham BA, Kunselman EL, Sullivan MM, Paguntalan HU, Gitelman SE. A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(1):15-19. doi:10.2337/diacare.28.1.15
27. Bergenstal RM, Tamborlane W V, Ahmann A, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363(4):311-320. doi:10.1056/NEJMoa1002853
28. Slover RH, Welsh JB, Criego A, et al. Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(1):6-11. doi:10.1111/j.1399-5448.2011.00793.x
29. Feig DS, Corcoy R, Donovan LE, et al. Pumps or Multiple Daily Injections in Pregnancy Involving Type 1 Diabetes: A Prespecified Analysis of the CONCEPTT Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(12):2471-2479. doi:10.2337/dc18-1437
30. Botta RM, Sinagra D, Angelico MC, Bompiani GD. [Comparison of intensified traditional insulin therapy and micropump therapy in pregnant women with type 1 diabetes mellitus]. *Minerva Med*. 1986;77(17):657-661.
31. Carta Q, Meriggi E, Trossarelli GF, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus intensive conventional insulin therapy in type I and type II diabetic pregnancy. *Diabete Metab*. 1986;12(3):121-129.
32. Trossarelli GF, Cavallo-Perin P, Meriggi E, Menato G, Dolfin G, Carta Q, et al. Metabolic and obstetrical results in Type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy: pump versus optimized conventional insulin therapy [abstract]. *Diabetologia* 1984;27(2):340A.

33. Nosari I, Maglio ML, Lepore G, Cortinovis F, Pagani G. Is continuous subcutaneous insulin infusion more effective than intensive conventional insulin therapy in the treatment of pregnant diabetic women?. *Diabetes, Nutrition & Metabolism - Clinical & Exper.*
34. Riemsma R, Corro Ramos I, Birnie R, et al. Integrated sensor-augmented pump therapy systems [the MiniMed® Paradigm™ Veo system and the Vibe™ and G4® PLATINUM CGM (continuous glucose monitoring) system] for managing blood glucose levels in type 1 diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2016;20(17):v-xxxi, 1-251. doi:10.3310/hta20170
35. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC). Proyecciones nacionales. <https://www.indec.gov.ar/indec/web/Nivel4-Tema-2-24-84>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
36. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. 4o Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_preliminares.pdf. Published 2019. Accessed December 30, 2020.
37. Datos del Programa Prevención y Control de la Diabetes Mellitus de la Provincia de Neuquén (Prodianeu). 2020. <https://www.saludneuquen.gov.ar/controlar-la-diabetes-para-prevenir-sus-complicaciones/>.
38. Díaz-Cárdenas C, Wong C, Vargas Catalán NA. Grado de control metabólico en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1. *Rev Chil Pediatría.* 2016;87(1):43-47. doi:<https://doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.09.002>
39. Honorable Congreso de la Nación Argentina. Ley Nacional de DBT. Ley 26914/2013. <https://www.argentina.gov.ar/normativa/nacional/ley-26914-2013-224327>. Published 2013. Accessed December 30, 2020.
40. Sociedad Argentina de Diabetes. Guía para el uso de bombas de insulina en Argentina. <http://diabetes.org.ar/2019/images/Opiniones/Guia-Bombas-Insulina-2011.pdf>. Published 2011. Accessed December 30, 2020.
41. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Supplement 1):S98–S110. doi:10.2337/dc20-S009
42. Canadian Agency for drugs and Technology in Health (CADTH). Insulin Pumps for Adults with Type 1 Diabetes: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness and Guidelines. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/dec-2015/RC0731_Insulin_pumps_Final.pdf. Published 2015. Accessed December 30, 2020.
43. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC). Bomba de infusão de insulina como adjuvante no tratamento de segunda linha de pacientes com diabetes mellitus tipo 1. http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_BombaInfusaolInsulina_DiabetesI.pdf. Published 2018. Accessed December 30, 2020.
44. Ministerio de Salud. Superintendencia de Servicios de Salud. Resolución 46/2017. <https://www.argentina.gov.ar/normativa/nacional/resolución-46-2017-271646/texto>. Published 2017. Accessed December 30, 2020.
45. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Tratamiento basado en la administración de insulina, a través de infusores subcutáneos de insulina (bombas de insulina) para personas con diagnóstico de diabetes tipo 1 inestable severa. https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/07/17.-10072019-Protocolo-Bombas_FINAL.pdf. Published 2019. Accessed December 30, 2020.
46. Fondo Nacional de Recursos. “Normativa de cobertura de Infusión subcutánea continua de insulina (ISCI). Montevideo, Uruguay. http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/dispositivos/n_bomba_insulina.pdf. Published 2019. Accessed December 30, 2020.
47. Australian Government. Department of Health. Infusion Pumps. <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/10/prostheses-list-part-c-other.pdf>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.

www.argentina.gob.ar/salud