

Sistemas de monitorización continua de glucosa en tiempo real

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
AIAQS Núm. 2010/06

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Sistemas de monitorización continua de glucosa en tiempo real

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
AIAQS Núm. 2010/06

Sistemas de monitorización continua de glucosa en tiempo real / Maite Solans, Anna Kotzeva y Cari Almazán.– Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya. 2011.– 96 pp.; 24 cm.– (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Ciencia e Innovación / Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; AIAQS 2010/06)

1. Glucemia-Monitorización 2. Diabetes mellitus 3. Glucosa

I. España. Ministerio de Ciencia e Innovación II. Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya III. Cataluña. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

Autoría: Maite Solans, Anna Kotzeva y Cari Almazán

Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya

CIBER de Epidemiología y Salud Pública CIBERESP

Para citar este informe: Solans M, Kotzeva A, Almazán A. Sistemas de monitorización continua de glucosa en tiempo real. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Ministerio de Ciencia e Innovación. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2011. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AIAQS núm. 2010/06.

Edita: Ministerio de Ciencia e Innovación

Corrección: Multiactiva Creación y Servicios Editoriales, S.L.

Fotocomposición: Multiactiva Creación y Servicios Editoriales, S.L.

Nipo: en tramitación

Depósito Legal: B-26444-2011

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para su uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Sistemas de monitorización continua de glucosa en tiempo real

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
AIAQS Núm. 2010/06

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación y la Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya.



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACION



Ministerio de Ciencia e Innovación
Agencia de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias
Instituto de Salud Carlos III



MINISTERIO
DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD



Plan de Calidad
para el Sistema Nacional
de Salud



Generalitat de Catalunya
Departament
de Salut

Índice de autores

Maite Solans, Anna Kotzeva y Cari Almazán

Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS)
CIBER de Epidemiología y Salud Pública CIBERESP

Agradecimientos

El equipo de investigación agradece al Dr. Ignacio Conget (Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínic i Universitari de Barcelona) y al Dr. Alfonso Luis Calle Pascual (jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico San Carlos y profesor titular de la Universidad Complutense de Madrid) por su asesoramiento y sus aportaciones en la revisión de una versión previa de este manuscrito. También agradecer a Marta Millaret, de l'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat (AIAQS), por la realización de las diversas estrategias exhaustivas y sistemáticas de búsqueda bibliográfica.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en relación con este informe.

Índice

Resumen	11
Executive summary	13
Introducción	15
Control metabólico	16
Sistemas de monitorización continua de glucosa	18
Justificación	23
Objetivos	25
Metodología	27
Identificación de los estudios	27
Selección de los estudios y extracción de los datos	28
Síntesis de los datos	28
Resultados	29
Estudios seleccionados	29
Eficacia de los sistemas de monitorización continua de glucosa en tiempo real	35
Control metabólico	35
ADULTOS	36
POBLACIÓN PEDIÁTRICA	38
POBLACIÓN MIXTA PEDIÁTRICA y ADULTA	39
Frecuencia y duración de hipoglucemias e hiperglucemias	40
ADULTOS	41
POBLACIÓN PEDIÁTRICA	41
POBLACIÓN MIXTA PEDIÁTRICA y ADULTA	42
Seguridad, aceptación y calidad de vida	43
Discusión	45
Calidad de los estudios	45
Resultados de eficacia y seguridad	47
Conclusiones	51
Eficacia	51
Seguridad, satisfacción/aceptación y calidad de vida	52
Bibliografía	53
Anexo 1. Estrategia de la búsqueda bibliográfica	59
Anexo 2. Niveles de evidencia SIGN para la clasificación de la evidencia	63

Anexo 3. Resultados de los estudios para cada variable de interés, según población, tipo de diabetes, características de los participantes y tratamiento con insulina	65
Anexo 4. Características de los estudios con SMCG-TR, según tipo de población	79

Resumen

Introducción

Los sistemas de monitorización continua de la glucosa en tiempo real (SMCG-TR) utilizan dispositivos mínimamente invasivos para medir los niveles de glucosa en el líquido intersticial que rodea las células de la piel, suministrando información continua sobre las fluctuaciones de glucosa en sangre y proporcionando información continua sobre las fluctuaciones de glucosa en sangre. Se plantean como alternativa a la medición de la glucosa mediante autopunción en pacientes con rápidas fluctuaciones de los niveles de glucosa, o cuando estas se producen durante la noche.

Objetivo

Analizar la evidencia científica sobre la eficacia y la seguridad de los SMCG-TR para el control de la glucosa, en comparación con la técnica estándar de autopunción digital en adultos y población pediátrica con diabetes mellitus tipo 1 (DM1).

Metodología

Se ha realizado una revisión sistemática de la evidencia científica (RSEC) en las principales bases de datos bibliográficas, desde 2006 y hasta julio de 2010, para localizar guías de práctica clínica (GPC), informes, RSEC y metanálisis, estudios experimentales y cuasiexperimentales en pacientes adultos y pediátricos con DM1. Se compara el uso de los SMCG-TR, con o sin bomba de infusión subcutánea continua de insulina (BICI), con la técnica estándar de autopunción digital. Las variables de resultado han sido: niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) como medida del control metabólico; frecuencia o duración de los episodios de hipoglucemia o hiperglucemia, seguridad, satisfacción/aceptación y calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). La valoración de la calidad metodológica de las publicaciones identificadas se realizó según los criterios y los niveles de evidencia de la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN). La extracción de los datos se hizo en tablas de evidencia.

Resultados

Se seleccionaron 14 ensayos clínicos controlados, aleatorizados, y 2 estudios de antes y después. De estos, 7 pertenecían a población adulta, 2 a pediátrica y 7 incluyen población adulta y pediátrica. La calidad metodológica de los

estudios se consideró moderada. En general, el uso del SMCG-TR disminuyó los niveles de HbA_{1c}, pero sólo en unos pocos casos se encontraron diferencias significativas con el sistema de autopunción. Los resultados sobre la frecuencia y la duración de las hipoglucemias e hiperglucemias son bastante variables. Los efectos adversos más comúnmente reportados son leves e incluyen molestias cutáneas, enrojecimiento, picor o irritación en el lugar de inserción del sensor, aunque también se produjeron casos de hiperglucemia grave en el grupo de intervención. La aceptación por parte de los pacientes resultó buena en la mayoría de los estudios y no se encontraron diferencias entre los grupos en cuanto a la CVRS.

Conclusiones

La evidencia disponible sobre la mejora del control metabólico de pacientes con DM1 que utilizan SMCG-TR en comparación con la autopunción demuestra que, en población mixta (pacientes adultos y pediátricos), estos sistemas son eficaces a los 3 meses (para pacientes con control insuficiente o bueno) y a los 6 meses para pacientes con control metabólico bueno, mientras que para la población adulta el uso del SMCG-TR en población con control metabólico insuficiente implica una disminución del nivel de glucemia. En cambio, para la población infantil el uso de los SMCG-TR requiere algunos complementos, como puede ser el uso frecuente del sensor o el acompañamiento con una BICI. Hay que tener en cuenta que los SMCG-TR son un instrumento para la determinación de la glucosa y, por lo tanto, el éxito o el fracaso de estos sistemas está directamente relacionado con una buena gestión de la DM1 por parte del paciente, con la suficiente motivación para utilizar esta tecnología y con una frecuencia mínima del 60-70% del uso del sensor.

Executive summary

Introduction

The real time continuous glucose monitoring system (CGMS-RT) uses minimally invasive devices to measure glucose levels in interstitial fluid surrounding the cells of the skin, giving more information on blood glucose fluctuations and providing a broader view of glucose levels throughout the day.

Objectives

To analyze the scientific evidence on the efficacy and safety of CGMS-RT, for glucose control, in comparison with the self-monitoring blood glucose system in adults, for paediatric and adult patients with diabetes mellitus type 1 (DM1).

Methodology

A systematic review of the scientific literature was conducted by searching for papers published from 2006 until July 2010 in the main bibliographic databases, to find clinical practice guidelines, reports, reviews and meta-analysis, and original studies in adults and paediatric population with DM1. The objective is to compare the use of CGMS-TR, with or without continuous subcutaneous insulin infusion (CSII), with the standard Self-Monitoring of Blood Glucose (SMBG). Outcomes were: glycated haemoglobin (HbA_{1c}) as a measure of metabolic control, frequency or duration of episodes of hypo- or hyperglycaemia, safety, acceptability and health related quality of life (HRQoL). For the assessment of methodological quality of the identified publications, the criteria of Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) were used. Data from accepted studies were abstracted into evidence tables.

Results

Fourteen randomized controlled trials and 2 before and after studies were selected. Of these studies, 7 were carried out in adults, 2 in children and 7, in mixed-age sample. The methodological quality of the studies was considered moderate. In general, the use of CGMS-RT decreased HbA_{1c} levels, but only in few cases significant differences were found in adults and paediatrics compared to the SMBG. The results on the frequency and duration of hypo and hyperglycaemia were quite variable with a tendency of their better

detection, only in adults with poor metabolic control. The most commonly reported adverse effects were mild and included skin discomfort, redness, itching or irritation at the site of the insertion of the sensor, although there were also cases of severe hyperglycaemia in the intervention group. Acceptance by patients was good in most of the studies and there were no differences between groups regarding HRQoL.

Conclusions

The available evidence on metabolic control improvement through the use of CGMS-RT compared to SMBG shows that in mixed population (adult and paediatric) these systems are effective at 3 months (both for patients with poor or good metabolic control) and at 6 months (for patients with good metabolic control), while for adults, the use of CMGS-RT at 6 months in people with poor metabolic control implies a reduction of the level of blood glucose. In contrast, in the paediatric population, the use of CGMS-RT requires some additional conditions such as frequent use of the sensor or a combination with a CSII. It is important to outline that CGMS-TR are just a tool for the determination of glucose levels and therefore, the success or failure of these systems in the process of metabolic control is directly related to the good management of DM1 by the patient, with his motivation to use this technology and with a minimum use of the sensor during 60-70% of the time.

Introducción

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica caracterizada por una elevación anormal de la glucosa en sangre (hiperglucemia), con un gran impacto tanto social como económico. Existen diferentes tipos de diabetes. La de tipo 1 (DM1) afecta sobre todo a niños y adolescentes que se convierten en insulino dependientes permanentes. La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) acostumbra a producirse en personas mayores de 30 años, habitualmente no son insulino dependientes, como mínimo en sus inicios, por lo que suele ser suficiente la modificación de los hábitos dietéticos y de ejercicio y el tratamiento con fármacos orales. Otros tipos son la diabetes secundaria, debida a una enfermedad o tratamiento medicamentoso capaz de elevar la cantidad de glucosa en sangre hasta cifras diagnósticas de diabetes, o la diabetes mellitus gestacional (DMG), que hace referencia a la hiperglucemia detectada por primera vez durante la gestación.

El nivel de glucosa en sangre está controlado por una interacción compleja de numerosas sustancias y hormonas, la más relevante de las cuales es la insulina, fabricada en las células β del páncreas. Niveles bajos de glucosa en sangre inhiben la secreción de insulina, mientras que niveles elevados de glucosa estimulan su secreción. La insulina, entonces, promueve la captación de glucosa y la producción de glicógeno por parte de las células adiposas y musculares. Además, los niveles elevados de azúcar en sangre producen una glicosidación espontánea de la hemoglobina. La forma glucosilada de la hemoglobina (hemoglobina glucosilada, HbA_{1c}) se utiliza habitualmente como medida de glucemia a la que han estado expuestos los hematíes.

Según las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de 180 millones de personas en el mundo tienen diabetes, y es probable que este dato se duplique antes del 2030.¹ Además de ser un importante factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares, en España también ha llegado a ser la tercera causa de muerte en la población femenina,² y la octava en Cataluña entre los años 1999-2004 (2,57%). Al mismo tiempo, la diabetes es una de las enfermedades que muestran una tendencia desfavorable, bien porque presentan una tendencia creciente, por un cambio de tendencia reciente, o porque son problemas emergentes que pueden afectar a un número más elevado de personas en el futuro, según datos de la Encuesta de Salud de Cataluña (ESCA) de 2006.³

En los países occidentales, la DM1 se considera la segunda enfermedad crónica más frecuente en la infancia y la adolescencia después del asma. En Cataluña, cada año se diagnostican entre 120 y 130 personas de menos de 14 años, y alrededor de 150 entre 15 y 29 años. Esto supone 13 casos nuevos de diabetes al año por 100.000 habitantes.⁴

Las principales complicaciones agudas de la diabetes son la hiperglucemia (niveles de azúcar en sangre anormalmente elevados, superiores a 150 mg/dl), la hipoglucemia (disminución exagerada de los niveles de glucosa en sangre, en general, menos de 50-60 mg/dl) y la cetoacidosis (la falta de insulina provoca que la glucosa no pueda penetrar dentro de las células).⁴

Otras complicaciones de la DM que se pueden presentar a largo plazo son la retinopatía diabética, la nefropatía diabética, la polineuropatía diabética y la macroangiopatía diabética, que afecta principalmente al corazón, cerebro y extremidades inferiores.⁴ La magnitud de estas complicaciones se incrementa con la edad y varía en función del tiempo de evolución de la diabetes y de la coexistencia de otros factores de riesgo. Después de 10 años de enfermedad se estima que más del 20% de los diabéticos, en general, tendrán un episodio cardiovascular (infarto de miocardio o ictus), un 5% desarrollarán ceguera y menos del 2% tendrán insuficiencia renal terminal o padecerán amputaciones.⁵ El mantenimiento de un control metabólico estricto reduce el riesgo a largo plazo de complicaciones asociadas a la diabetes.⁶ El estudio realizado por el grupo *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)⁷ mostró que los pacientes con terapia intensiva de insulina disminuían en un 76% la retinopatía, en un 39% la nefropatía y en un 60% la polineuropatía.

Por este motivo, dentro del Plan de Salud 2002-2005 (estrategias para el año 2010) uno de los objetivos operacionales era conseguir que más del 60% de las personas con diabetes estuvieran en situación de control metabólico aceptable ($HbA_{1c} < 8\%$).⁸

Control metabólico

El buen control de la glucosa en las personas diabéticas requiere un equilibrio adecuado entre la alimentación, el tratamiento farmacológico y, si es necesario, la actividad física. En la **Tabla 1** se muestran los valores de glucemia en sangre óptimos y aceptables.⁴

Tabla 1. Valores de glucemia para la DM1		
	Control óptimo	Control aceptable
Ayuno	80-120 mg/dl	100-140 mg/dl
Preprandiales	80-120 mg/dl	100-140 mg/dl
2 h posprandiales	100-145 mg/dl	120-180 mg/dl

La monitorización de la glucemia realizada por el propio paciente sirve para conocer, en tiempo real, los valores de azúcar en sangre y para evaluar la eficacia de la terapia.⁹ Esta medición se realiza con pruebas de autopunciones digitales frecuentes y se contrasta con un control periódico de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). Cuando la glucosa en sangre se eleva consistentemente, hay un aumento proporcional de los niveles de HbA_{1c}. Esta hemoglobina refleja la mediana del grado de control metabólico en los últimos 2-3 meses, ya que los hematíes viven aproximadamente 120 días.¹⁰ Las pruebas regulares de la HbA_{1c} permiten detectar desviaciones del rango establecido.⁹

El estudio *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) comparó los valores medios de glucosa en plasma por autopunción con los niveles de HbA_{1c} en pacientes con DM1, y encontró una correlación muy fuerte, tal y como se presenta en la **Tabla 2**.¹¹ Datos más recientes también demuestran una buena correlación entre las cifras de glucemia y los niveles de HbA_{1c}.¹²

Tabla 2. Correlación entre los niveles de HbA_{1c} y los valores promedio de azúcar en sangre, para uso clínico

HbA _{1c} (%)	Glucosa en plasma	
	mg/dl	mmol/l
6	135	7,5
7	170	9,5
8	205	11,5
9	240	13,5
10	275	15,5
11	310	17,5
12	345	19,5

El Plan de Salud, con la voluntad de reducir el impacto de la diabetes en la salud de la población, recomienda determinar según sexo, grupo de edad, clase social y territorio, la proporción de personas diabéticas que llevan un control aceptable de la diabetes (HbA_{1c} < 8%). En Cataluña, el porcentaje de población de 15 años o más atendida, asignada y diabética con un control aceptable de la diabetes (HbA_{1c} < 8%) durante 2006 fue del 58,3%.¹³

Sistemas de monitorización continua de glucosa

El autoanálisis frecuente de las concentraciones de glucosa en sangre con autopunciones utilizando tiras reactivas y medidores de glucosa es importante para el control glucémico del paciente con diabetes. No obstante, las autopunciones frecuentes no detectan todas las oscilaciones de la glucosa en sangre, especialmente en pacientes con rápidas fluctuaciones de los niveles de glucosa, o cuando estas se producen durante la noche.¹⁰ Esto implica que con frecuencia se puedan pasar por alto picos de glucosa o que no se detecte la hipoglucemia asintomática.¹⁴

Existen estudios previos que demuestran una relación inversa entre el número de determinaciones de glucosa capilar y el valor de HbA_{1C} en pacientes con DM1,¹⁵ más recientemente se acuñó el término «memoria metabólica»,¹⁶ por lo cual se puede deducir que a mayor número de determinaciones de glucosa, menor valor de HbA_{1C}, si los algoritmos son adecuados, y menor número y gravedad de las complicaciones. Por lo tanto, no se puede contemplar de forma aislada la monitorización de la glucosa sin evaluar las estrategias terapéuticas que inducen, incluyendo fármacos, alimentación y actividad física, y el éxito o fracaso de la monitorización de glucosa se debe adscribir a estas estrategias más que a la propia monitorización.¹⁷

Como instrumento de medición de la glucosa, se plantean los sistemas de monitorización continua de glucosa (SMCG). Estos sistemas utilizan dispositivos mínimamente invasivos para medir los niveles de glucosa en el líquido intersticial que rodea las células del tejido subcutáneo de la piel, proporcionan información continua sobre las fluctuaciones de glucosa en sangre¹⁸ durante todo el día y facilitan las decisiones de tratamiento óptimo para el paciente diabético. En comparación con el sistema convencional de monitorización de glucosa, definido como tres o cuatro medidas de glucosa en sangre al día, un seguimiento continuo proporciona un perfil mucho más amplio de las fluctuaciones de glucosa durante todo el día, suministra información sobre las tendencias y ayuda a identificar y prevenir períodos no deseados de hipoglucemia e hiperglucemia.¹⁹ Según los factores personales del paciente, se definiría la prescripción de estos sistemas de manera continua o de manera intermitente.

La primera generación de estos dispositivos proporcionaba datos de manera retrospectiva, sólo permitían recoger información de la glucemia de 3 días²⁰ y eran demasiado difíciles e incómodos para el uso clínico.²¹ Desde el año 2006, se han introducido diversos sistemas de monitorización continua en tiempo real (SMCG-TR) que mejoran en precisión y funcionalidad, utilizan alarmas sonoras cuando detectan una tendencia hacia la hipoglucemia,²² así como una mayor tolerancia por parte de los pacientes.²³ El término «tiempo real», de todas maneras, es quizás un nombre equivocado, ya que se produce un desfase entre la medida de la glucosa en el líquido intersticial

y la pantalla del receptor del sensor, que puede variar entre 7 y 15 minutos (denominado desfase «del dispositivo»),²⁴ y un segundo desfase fisiológico, originado por el retraso que representa el tiempo necesario para la glucosa en sangre de difundirse desde los capilares hacia el espacio intersticial, y que puede ser de, aproximadamente, 5 minutos. En total, entre los dos puede existir un desfase medio de 17,2 minutos.²⁵

Los SMCG empezaron a ser utilizados a finales de 1999, y en España, la Dirección General de Farmacia del Ministerio de Sanidad y Consumo autorizó su utilización en febrero de 2001.

Un SMCG-TR consiste habitualmente en:

- Un monitor pequeño que lee y muestra los valores de glucosa en tiempo real (las últimas generaciones permiten utilizar el monitor de la bomba de insulina [BICI]).
- Un sensor de glucosa (generalmente una enzima de glucosa-oxidasa más un electrodo) que se implanta por vía subcutánea en el abdomen (o externamente en la muñeca, el brazo o el antebrazo).
- Y un transmisor para enviar la información sobre las concentraciones de glucosa entre el sensor y el monitor (a través de un cable o *Wi-Fi*).

En función del dispositivo, los sensores proporcionan una lectura de glucosa en sangre intersticial cada 1-10 minutos, pueden utilizarse de manera continua, con recambio del sensor desde cada 5 y 7 días hasta los 3 meses. La información de glucosa en sangre está disponible para el paciente y el terapeuta, y muchos de estos modelos tienen alarmas para aumentar la seguridad de los pacientes, siendo la alarma principal la que se activa cuando los niveles de glucosa están fuera de los rangos preestablecidos euglicémicos.¹⁹

El SMCG requiere una calibración rigurosa con los niveles de glucosa en sangre obtenidos a través de la prueba de punción digital, que puede variar entre 1 y 4 veces al día y, por tanto, requieren un usuario capacitado para llevarlo a término.²⁶

Actualmente, hay cuatro sistemas en el mercado. El primero de todos, el GlucoDay® es un dispositivo que mide la glucosa intersticial cada 3 minutos según la técnica de microdiálisis.²⁷ Dado que es un sistema semiinvasivo, hay algunas reticencias en cuanto a las molestias asociadas a la aplicación de sus sensores.²⁸ Los otros tres sistemas utilizan sensores de tipo aguja, que proporcionan lecturas de glucosa en tiempo real cada 5-10 minutos²⁷ y utilizan dos tecnologías de sensores diferentes. El primer grupo serían los utilizados por Medtronic-Minimed y DexCom y el segundo por Freestyle Navigator (este último no comercializado en España). Aparte de esta diferencia, existen otras características específicas para cada uno de ellos, como pueden ser el rango de valores de glucosa detectados (40-400 mg/dl en los

dos primeros casos y 20-500 mg/dl en el tercero), la duración del sensor (6 días para Medtronic-Minimed, 7 días para DexCom y 5 días para Freestyle Navigator), o la frecuencia de calibración (1-1,5 h postinserción y, posteriormente, cada 12 h para DexCom; a las 2 h postinserción, 6 h después de la primera calibración y, posteriormente, cada 12 h para Medtronic-Minimed Paradigm Veo, Medtronic-Minimed y Paradigm Real Time; y a las 10, 12, 24 y 72 h después de la inserción del sensor para el Freestyle Navigator).²⁰ Un cuarto sistema, el Gluowatch, ha sido suspendido recientemente debido a los numerosos problemas encontrados.

La incorporación de los SMCG en el manejo de los pacientes con DM, sin diferenciar ninguna marca en concreto, se mencionan en general, como comentarios o recomendaciones, en cuatro GPC (**Tabla 3**).

Tabla 3. Lista de las GPC/estándares encontrados

Año de publicación	Nombre de la GPC/ estándar	Institución elaboradora	Población
Enero 2010	<i>Standards of Medical Care</i>	<i>American Diabetes Association</i>	Pacientes con DM1, DM2, DMG y otros tipos más específicos
Junio 2009	<i>Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults</i> ²⁹	NICE	Pacientes con DM1
Diciembre 2008	<i>Diabetes type 1 and 2 evidence-based nutrition practice guideline for adults</i> ³⁰	<i>American Diabetes Association</i>	Pacientes con DM1 y DM2
Septiembre 2008	<i>Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada</i> ³¹	<i>Canadian Diabetes Association</i>	Pacientes con DM1, DM2, DMG y otros tipos más específicos
Junio 2007	<i>AACE medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus</i> ³²	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>	Pacientes con DM1, DM2 y DMG

DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DMG: diabetes mellitus gestacional.

Es importante destacar los comentarios incorporados en la guía de la *Canadian Diabetes Association*³¹ que menciona que la escasez de datos disponibles no permite hacer recomendaciones definitivas sobre el papel de los

SMCG-TR para el manejo de la diabetes, aunque por su uso cada vez más amplio, los proveedores de salud involucrados en el tratamiento de las personas con diabetes (en especial la DM1) deben tener conocimiento de su existencia. La guía de la *American Association of Clinical Endocrinologists* recomienda el uso clínico de los SMCG, en general, para aquellas personas con DM1 cuyos niveles de glucosa son inestables y para los pacientes incapaces de alcanzar un nivel de HbA_{1C} aceptable. Además, considera los SMCG especialmente útiles para detectar tanto hipoglucemias nocturnas no reconocidas como hiperglucemias posprandiales.³²

En cuanto a recomendaciones, la guía de la *American Diabetes Association* (ADA) indica que aquellas personas que experimentan elevaciones inexplicables de la HbA_{1C}, hipoglucemias o hiperglucemias pueden beneficiarse del uso de los SMCG o de autopunciones más frecuentes y considera esencial que las personas con diabetes reciban educación sobre cómo calibrar estos SMCG, así como la manera de interpretar sus resultados.³⁰ Además, en los *Standards of Medical Care* de 2010, de la ADA,³³ se mencionan tres recomendaciones:

- El uso de los SMCG, junto con regímenes intensivos de insulina, puede ser importante para la disminución del nivel de HbA_{1C} en adultos seleccionados (de 25 años de edad o mayores).
- A pesar de que la evidencia sobre la disminución de los niveles de HbA_{1C} es menor en niños y adolescentes, los SMCG pueden ser útiles en estos grupos si van acompañados de una adherencia al uso continuo del dispositivo.
- Los SMCG pueden ser una herramienta complementaria para aquellas personas con hipoglucemia asintomática, frecuentes episodios de hipoglucemia, o ambos.

Por último, la actualización de la guía de DM1 de NICE²⁹ hace dos recomendaciones sobre el uso de los SMCG:

- A los niños y adolescentes con DM1 que tienen problemas persistentes con hipoglucemia no reconocida o episodios repetidos de hipoglucemia o hiperglucemia, se les debe ofrecer un SMCG.
- Los SMCG tienen un papel en la evaluación de los perfiles de glucosa en aquellos adultos con problemas repetidos de control de glucosa con la terapia con insulina, en particular, con hiperglucemias o hipoglucemias repetidas a la misma hora del día, o hipoglucemias no reconocidas que no responden a ajustes convencionales de la dosis de insulina.

Justificación

Los sistemas de monitorización continua de glucosa (SMCG) son una alternativa al sistema convencional de monitorización de glucosa, definida como tres o cuatro medidas de glucosa en sangre al día a través de la autopunción. Un seguimiento continuo proporciona un perfil más amplio y exhaustivo de las fluctuaciones de glucosa durante todo el día y suministra información sobre las tendencias y el perfil de glucosa del paciente, lo que ayuda a identificar y prevenir períodos no deseados de hipoglucemia e hiperglucemia. Además, desde el año 2006, se han introducido diversos sistemas de monitorización continua en tiempo real que mejoran en precisión y funcionalidad, con bomba de infusión continua de insulina, o sin ella. Dado la evolución de la tecnología y la incertidumbre sobre sus resultados en términos de salud, se propone realizar la revisión actual.

Objetivos

Analizar la evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de los SMCG en tiempo real (SMCG-TR), para el control de la glucosa, en comparación con la técnica estándar de autopunción digital en adultos y población pediátrica con DM1.

Objetivos específicos:

- Comparar el nivel de hemoglobina glucosilada en pacientes adultos y pediátricos con DM1 con SMCG-TR respecto al control de la glucosa mediante autopunción.
- Comparar la frecuencia y duración de los episodios de hipoglucemia e hiperglucemia en pacientes adultos y pediátricos con DM1 con SMCG-TR en tiempo real respecto al control de la glucosa mediante autopunción.

Objetivos secundarios:

- Describir los resultados sobre calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), satisfacción/aceptación y efectos adversos en pacientes adultos y pediátricos con DM1 encontrados en los estudios revisados.
- Describir el nivel de hemoglobina glucosilada, la frecuencia y duración de los episodios de hipoglucemia e hiperglucemia en pacientes adultos y pediátricos con DM1, en función de las diferentes casas comerciales de SMCG-TR.
- Describir el nivel de hemoglobina glucosilada, la frecuencia y duración de los episodios de hipoglucemia e hiperglucemia en pacientes adultos y pediátricos con DM1 con SMCG-TR en comparación con el sistema de control de la glucosa mediante autopunción, en función de si utilizan al mismo tiempo bomba de insulina o no.

Metodología

Diseño

Se realizó una revisión sistemática de la evidencia científica (RSEC).

Identificación de los estudios

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases bibliográficas siguientes: *MEDLINE*, *Centre for Reviews and Dissemination (CRD) database*, *TRIP Database*, *US National Guidelines Clearinghouse*, *Clinical Evidence*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, e informes de evaluación de agencias como *ECRI Institute* y *HAYES*, *Scopus*, *The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*, *ISI Web of Knowledge*, *Scirus*, *IME*, *IBECs*, y *UpToDate*, desde 2006 (tiempo en que se empiezan a publicar estudios sobre SMCG-TR) hasta julio de 2010. Se revisó manualmente la bibliografía de los artículos seleccionados para identificar posibles estudios no identificados en la estrategia de búsqueda anterior.

Se incluyeron los estudios que cumplían los siguientes criterios:

- Diseño de los estudios: GPC, RSEC, estudios experimentales (ensayos clínicos, aleatorizados o no) y cuasiexperimentales (estudios antes-después).
- Población de estudio: pacientes adultos o pediátricos con DM1.
- Intervención: uso del SMCG, con datos en tiempo real, con o sin bomba de infusión subcutánea continua de insulina (BICI).
- Tecnología: SMCG-TR incluyendo Medtronic, DexCom, Freestyle Navigator y GlucoDay.
- Comparación: con la técnica estándar de autopunción digital.
- Variables de resultado:
 - niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1C}),
 - frecuencia o duración de episodios de hipoglucemia o hiperglucemia,
 - seguridad, satisfacción/aceptación y CVRS.

Se excluyeron los estudios que cumplían alguno de los siguientes criterios:

- Revisiones narrativas, editoriales y artículos de opinión.
- Presentaciones a congresos (resúmenes y pósteres).
- Estudios exclusivamente sobre la precisión de los SMCG.
- Estudios sobre el uso de las BICI, cuando no impliquen la efectividad de los SMCG-TR.

- Estudios sobre la eficacia, seguridad, o ambas, de los SMCG, pero para pacientes con DM2, DMG, embarazadas con DM1, o los que estudian conjuntamente a pacientes con DM1 y DM2, sin diferenciar los resultados según el tipo de diabetes.
- Estudios sobre eficacia, seguridad, o ambas, con variables de resultado diferentes a las predefinidas en los criterios de inclusión.

Selección de los estudios y extracción de los datos

La selección de los estudios la llevaron a cabo dos revisores, que realizaron una lectura de los títulos y resúmenes de los documentos identificados en la búsqueda y, cuando estos no estaban disponibles, se valoraron con el título del trabajo.

Se extrajeron de manera protocolizada los datos, y se recogieron las siguientes variables: referencia completa (autores, título, revista y año de publicación), diseño del estudio, objetivo principal, proceso de aleatorización, tipo de enmascaramiento, criterios de inclusión y exclusión de pacientes, tamaño muestral (grupo control y grupo intervención), pérdidas de seguimiento, tipo de intervención, características de los participantes, variables principales y secundarias, resultados y conclusiones. La valoración de la calidad metodológica se realizó, por parte de los dos revisores, según los criterios y los niveles de evidencia del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) de manera independiente para cada variable de interés y en función de si esta fue primaria o secundaria en el estudio. Los estudios de calidad alta (++) tienen alta validez interna y bajo riesgo de sesgo, los de calidad moderada (+) tienen validez interna y moderado riesgo de sesgo, y los de calidad baja (-) tienen elevado riesgo de sesgo.

Síntesis de los datos

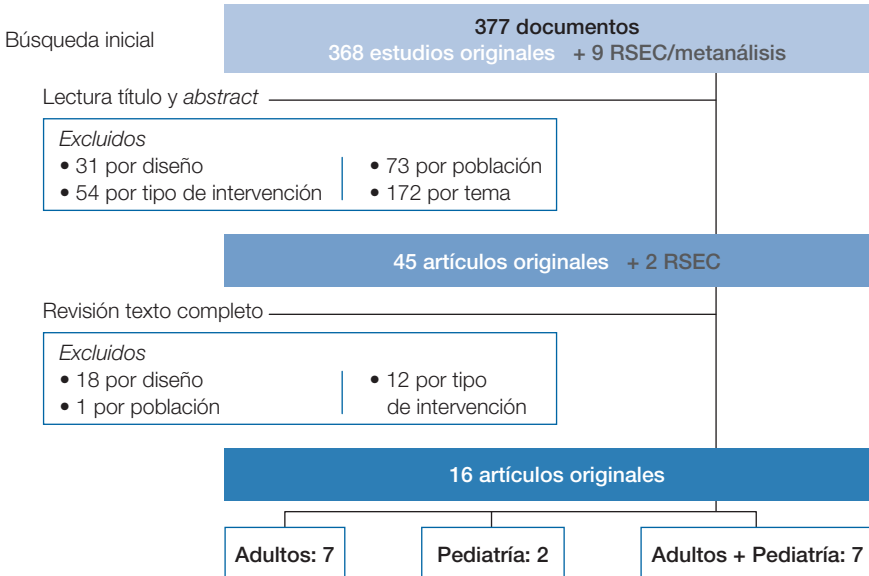
Finalmente, los datos obtenidos se sintetizaron de manera narrativa y se presentaron mediante tablas de evidencia que recogen las características y los resultados de los diferentes estudios, así como su calidad y limitaciones metodológicas.

Resultados

Estudios seleccionados

En la búsqueda bibliográfica se identificaron 382 documentos (sin duplicados), de los cuales 4 son GPC, 9 RSEC/metanálisis y 368 estudios originales. Inicialmente, con la lectura del título, el resumen, o ambos, se seleccionaron 47 publicaciones (45 estudios originales y 2 RSEC). Finalmente, tras la lectura de texto completo de los artículos, se seleccionaron 16 estudios originales: 14 ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) y 2 estudios de antes y después (Figura 1). Siete pertenecen a población adulta; 2 a población pediátrica; 3 incluyen población adulta y pediátrica, separadamente; 3, sin diferenciar; y un último estudio diferenciaba las poblaciones dependiendo de la variable que estudiaba. De estos ECA, dos pertenecen al mismo estudio, *Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group* (JDRF), uno para población mixta con control metabólico insuficiente y el otro para población mixta con control metabólico bueno. Además, 15 estaban dedicados a DM1 y 1 a DM1 y DM2 con los pacientes bien diferenciados. Por último, tres de los artículos presentan resultados diferenciados con bomba de insulina, comparándolos con la terapia con inyección múltiple diaria (IMD).

Figura 1. Resultado de la búsqueda bibliográfica y de la selección de la evidencia



En cuanto a la calidad metodológica de los estudios, ha sido, en general, moderada: sólo 4 artículos tienen calidad alta (1++), mientras que un 38% tienen calidad moderada (1+) y un 38% son de calidad baja, con alta probabilidad de sesgo (1- o 3). Una de las limitaciones principales es que los tamaños muestrales de los estudios son muy pequeños: 8 presentan números iguales o inferiores a 50 (50%), mientras que sólo 8 de los artículos indican cómo se ha calculado el tamaño muestral.³⁴⁻⁴¹ Además, aunque el 88% (n = 14) de los estudios identificados son ensayos clínicos aleatorizados, sólo 5 de estos informan de una correcta aleatorización.^{36,37,40,42,43} Los tiempos de seguimiento son, en general, cortos, un 56% hace un seguimiento inferior o igual a 3 meses (15 semanas), 5 artículos (31%) llegan hasta 6 meses,^{35,38,39,41,44} y sólo 2 llegan a 1 año.^{34,40}

Descripción de los estudios

Se localizaron dos revisiones sistemáticas que comparan los SMCG-TR con la autopunción e incluyen ensayos clínicos aleatorizados y pacientes con DM1.

La primera, del año 2008, concluye que existen numerosos estudios en adultos con DM1 que evidencian que el uso intermitente de los SMCG-TR puede contribuir a la mejora del control glucémico, aunque recalca que no todos los estudios indican diferencias significativas con la autopunción. En cambio, para la población pediátrica concluye que los resultados son inconsistentes. También destaca la baja calidad de muchos de los estudios.¹⁰

La segunda, realizada en 2006, indica que aunque los resultados son contradictorios y limitados, se puede destacar cierta eficacia en el control glucémico y una mayor seguridad con los SMCG-TR, que los considera útiles como complemento de la autopunción convencional en pacientes con dificultades para mantener el control glucémico.¹⁸

Estas dos RSEC se utilizaron como fuente secundaria de estudios originales. En la **Tabla 4** se describen las principales características de los estudios originales finalmente seleccionados.

Tabla 4. Características de los estudios seleccionados

Estudio	Diseño	n°	Características de los pacientes	Seguimiento	Grupos de comparación Intervención /control	Variables de resultado	Calidad/ Nivel evidencia
ADULTOS							
Cosson E 2009 ⁴² Francia	ECA	9	Pacientes con DM1, entre 18 y 70 años, tratados con CSII o menos 3 IMD de insulina, y comprobación con autopsunción al menos 3 veces/día, niveles de HbA _{1c} entre 8,0 y 10,5%, seguimiento de rutina (de 2 a 4 visitas) en el centro durante al menos 1 año, y ninguna experiencia anterior con SMCg-TR	3 meses	SMCG-TR Autopsunción	CM	1-
Logtenberg SJ 2009 ³⁷ Holanda	ECA	12	Adultos > 18 años, con DM1, y control glucémico inadecuado (HbA _{1c} ≥ 7,5% y/o 5 o más incidentes de hipoglucemia a la semana-medida con autopsunción por debajo de 72 mg/dl); tratados con BICI	< 1 mes	SMCG-TR Autopsunción	Hipo/Hiper Seguridad/ Aceptación	1+
Peyrot M 2009 ⁴⁵ EE UU	ECA	28	Adultos con DM1 con control subóptimo (media de HbA _{1c} = 8,6%), que no hayan utilizado bomba de insulina	16 semanas	SMCG-TR + BICI Autopsunción + IMD	CM Seguridad/ Aceptación/ CVRS	1+
Ryan EA 2009 ³⁸ Canadá	Antes- después	16	Adultos con DM1 y control metabólico insuficiente (HYPO-score > 423)	3 y 6 meses	Autopsunción inicial SMCG-TR final	Hipo/Hiper CM Aceptación	3

Estudio	Diseño	n°	Características de los pacientes	Seguimiento	Grupos de comparación Intervención /control	Variables de resultado	Calidad/ Nivel evidencia
Rigla M 2008 ⁴⁶ España	ECA	10	Adultos con DM1 de 21 a 62 años y duración de la diabetes de 3 a 52 años y usuarios previos de bomba de insulina entre 1-7 años	14 semanas	SMCG-TR Autopunción	CM	1-
Garg SK 2007 ⁴³ EE UU	ECA	47	Los criterios de inclusión limitaron el análisis a los sujetos con valores de HbA _{1c} y posibilidad de descargar los datos del SMCG-TR al inicio y a los 3 meses, así como el software para descargar los receptores (no disponible para los primeros 9 meses)	12 semanas	SMCG-TR Autopunción	CM Seguridad	1-
Lee SW 2007 ⁴⁷ EE UU	ECA	16	Adultos con DM1, en terapia con MDI, que no hayan utilizado nunca la BICI y con niveles de HbA _{1c} o por encima del 7,5%	15 semanas	SMCG-TR + BICI Autopunción + IMD	CM Seguridad	1-
POBLACIÓN PEDIÁTRICA							
Kordonouri O 2010 ³⁴ Alemania [ONSET study]	ECA	154	Niños y adolescentes de 1 a 16 años, con diagnóstico de DM1 a las 4 semanas antes de entrar en el estudio	6 y 12 meses	SMCG-TR + BICI Autopunción + BICI	CM Seguridad/ CVRS	1++
Weinzimer S 2008 ⁴⁸ EE UU [DirecNet study]	Antes- después	23	Pacientes tratados con IMD de glargina, de entre 3 y 18 años, diabetes ≥ 1 año de duración, ordenador personal con acceso a correo electrónico y padres con comprensión de la lengua inglesa	13 semanas	SMCG-TR continuo Autopunción	CM Hipo/Hiper Seguridad/ Aceptación	3

Estudio	Diseño	n°	Características de los pacientes	Grupos de comparación Intervención /control	Variables de resultado	Calidad/ Nivel evidencia
POBLACIÓN PEDIÁTRICA y ADULTA MIXTA						
Bergental RM 2010 ⁴⁰ EE UU [STAR 3 study]	ECA	485 (329: \geq 19 156: 7-18)	Pacientes con DM1 y edades entre 7 y 70 años, con IMD durante los últimos 3 meses, niveles de HbA _{1c} entre 7,4 y 9,5%, y que habían estado bajo el cuidado del investigador principal o un médico de referencia durante al menos 6 meses	SMCG-TR + BICI integrado Autopunción (SMCG ciego) + IMD	CM Hipo/Hiper Seguridad	1++
JDRF 2009 ³⁵ EE UU [JDRF study]	ECA	129 (67: > 25 33: 18-24 29: < 18)	Niños y adultos mayores de 8 años, diagnosticados con DM1 al menos 1 año antes de la aleatorización, con tratamiento intensivo de insulina (BICI) o un mínimo de 3 IMD), y nivel de HbA _{1c} < 7,0 %	SMCG-TR Autopunción	CM Hipo/Hiper Seguridad/Aceptación	1++
Raccach D 2009 ⁴¹ Francia [Real Trend study]	ECA	115 (sólo 91 cumplen el protocolo)	Adultos y chicos de edades entre 2 y 65 años, con DM1 diagnosticados desde como mínimo 12 meses, con seguimiento por el investigador por lo menos durante 3 meses, con nivel de HbA _{1c} \geq 8% y tratamiento con IMD con análogos de insulina de acción rápida durante las comidas	SMCG-TR + BICI (integrado) Autopunción + BICI	CM Hipo/Hiper Seguridad	1+
O'Connell MA 2009 ³⁶ Australia	ECA	55	Adultos y adolescentes de 13 a 40 años sin diferenciar, con DM1 desde al menos 1 año, uso de bomba de insulina, niveles de HbA _{1c} \leq 8,5%, que puedan hacer de manera fiable autopunciones como mínimo 4 veces al día, y acceso a Internet	SMCG-TR + BICI Autopunción + BICI	CM Hipo/Hiper Seguridad	1+

Estudio	Diseño	n°	Características de los pacientes	Seguimiento	Grupos de comparación Intervención /control	Variables de resultado	Calidad/ Nivel evidencia
Tamborlane WV 2008 ³⁹ EE UU [JDRF study]	ECA	322 (98: > 25 110: 15-24 114: 8-14)	Niños y adultos mayores de 8 años, diagnosticados con DM1 al menos 1 año antes de la aleatorización, con tratamiento intensivo de insulina (BICI o un mínimo de 3 IMD), y nivel de HbA _{1c} de entre el 7,0 y el 10,0%, y no haber utilizado un SMCG-TR durante los 6 meses anteriores al estudio	6 meses	SMCG-TR continuo Autopunción y SMCG-ciego entre los 3 y 6 meses	CM Hipo/Hiper Seguridad	1++
Hirsch IB 2008 ⁴⁴ EE UU	ECA	98 adultos 40 adolescentes	Adultos de 12 a 72 años, HbA _{1c} \geq 7,5%, diagnosticados con DM1 desde hace más de 1 año y tratados anteriormente con BICI, al menos durante los 6 meses anteriores	6 meses	SMCG-TR + BICI Autopunción + BICI	CM Hipo/Hiper Seguridad	1+
Deiss D 2006 ⁴⁹ Alemania	ECA	81 adultos 81 pediátricos	Niños y adultos con DM1 y control glucémico pobre (niveles de HbA _{1c} [A1C] \geq 8,1%), adheridos a un tratamiento intensivo de insulina (BICI o IMD)	3 meses	SMCG-TR continuo SMCG-TR intermitente Autopunción	CM Seguridad	1++

ECA: ensayo clínico controlado aleatorizado; DM1 : diabetes mellitus tipo 1; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; SMCG-TR: sistema de monitorización continua de glucosa en tiempo real; IMD: inyecciones múltiples diarias; BICI: bomba de infusión subcutánea continua de insulina; CM: control metabólico (HbA_{1c}); Hipo: hipoglucemia; Hiper: hiperglucemia; CVRS: calidad de vida relacionada con la salud.

Eficacia de los sistemas de monitorización continua de glucosa en tiempo real

Para evaluar la eficacia de los SMCG-TR en pacientes diabéticos, las variables de interés seleccionadas para este informe fueron: *a)* el control metabólico, medido mediante los niveles en sangre de HbA_{1c}, y *b)* la frecuencia y la duración de los episodios de hipoglucemias e hiperglucemias. En el **Anexo 3** se presentan los resultados de los estudios incluidos, según la población estudiada y las características de la intervención, y en el **Anexo 4**, las tablas de evidencia de los estudios, según el tipo de población.

Control metabólico

Once estudios examinaron el impacto de los SMCG-TR en el cambio de los niveles de HbA_{1c}. Seis estudios se realizaron en adultos, dos de población pediátrica, en cuatro la población es mixta, adulta y pediátrica y tres incluían ambas poblaciones de forma separada. Los valores inicial y final de la HbA_{1c} del grupo de intervención para cada uno de los estudios se presentan en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Niveles de HbA_{1c} (en%) en el grupo de intervención (uso del SMCG-TR)					
	N	HbA _{1c} inicial (%)	HbA _{1c} final (%)	Tiempo	
ADULTOS					
Bergental RM ⁴⁰	166	8,3	7,3 ^a	12 meses	
Cosson E ⁴²	3	9,0	8,5	3 meses	
Peyrot M ⁴⁵	28	8,9	7,2	16 semanas	
Ryan EA ³⁸	16	8,4	8,2	3 meses	
Rigla M ⁴⁶	10	8,1	7,3 ^a	14 semanas	intermitente
Tamborlane WV ³⁹	52	7,6	7,1 ^a	26 semanas	
Hirsch IB ⁴⁴	49	8,3	7,7	6 meses	continuo
Garg SK ⁴³	24	7,4	7,1 ^a	13 semanas	
Lee SW ⁴⁷	8	9,5	7,4 ^a	15 semanas	

	N	HbA _{1c} inicial (%)	HbA _{1c} final (%)	Tiempo	
POBLACIÓN PEDIÁTRICA					
Kordonouri O ³⁴	154	11,2	7,4	52 semanas	todos
	47	11,2	7,3	52 semanas	1-5 años
	62	10,7	7,2	52 semanas	6-11 años
	45	11,8	7,7	52 semanas	12-16 años
Bergental RM ⁴⁰	78	8,3	7,9 ^a	12 meses	
Hirsch IB ⁴⁴	17	8,4	8,3	6 meses	continuo
Tamborlane WW ³⁹	57	8,0	7,8	26 semanas	15-24 años
		8,0	7,6	26 semanas	8-14 años
Weinzimer S ⁴⁸	23	7,9	7,3 ^a	3 meses	
POBLACIÓN MIXTA PEDIÁTRICA y ADULTA					
Bergental RM ⁴⁰	224	8,3	7,5 ^a	12 meses	
JDRF ³⁵	67	6,4	6,4 ^a	26 semanas	
Raccach D ⁴¹	30	8,9	7,9 ^a	6 meses	uso del sensor ≥ 70%
	46	9,1	8,3		todo el grupo
O'Connell MA ³⁶	50	7,5	7,1 ^a	3 meses	
Deiss D ⁴⁹	52	9,5	8,5 ^a	3 meses	continuo
	52	9,6	8,9	3 meses	intermitente
	52	9,6	8,9		intermitente
^a Diferencias significativas en comparación con el grupo control. HbA _{1c} : hemoglobina glucosilada.					

ADULTOS

Cinco estudios^{39,40,43,46,47} encontraron diferencias significativas en los niveles de HbA_{1c} entre el grupo de intervención y el grupo control.

Los resultados del estudio JDRF (*Juvenile Diabetes Research Foundation*) en pacientes con control metabólico insuficiente de alta calidad metodológica (1++),³⁹ mostraron que el uso de SMCG-TR implica una mejora en prácticamente todas las medidas del control de glucemia, con una disminución del 0,5% a los 6 meses (7,1 ± 0,6 frente al 7,6 ± 0,5%). Además, en

el grupo de intervención, hubo más participantes que consiguieron niveles de $HbA_{1C} < 7,0\%$ ($p = 0,005$). La frecuencia de estos últimos casos sin episodios de hipoglucemia severa a las 26 semanas fue mayor en el grupo con SMCG-TR que en el grupo control (30% frente al 7%; $p = 0,006$).

El segundo estudio de alta calidad metodológica, el STAR 3⁴⁰ reveló diferencias entre el grupo con BICI y el grupo con IMD al cabo de 1 año (IC 95%: $-0,8$ a $-0,4$; $p < 0,001$). Además, el número de pacientes que alcanzaron un valor de $HbA_{1C} \leq 7\%$ fue significativo ($p < 0,001$). Se ha de tener en cuenta que el objetivo de este estudio es la comparación de la terapia de BICI frente a IMD.

Los tres restantes estudios con resultados significativos son ECA de baja calidad metodológica (1-). En el de Rigla *et al.*,⁴⁶ con una muestra muy reducida ($n = 10$), se encontró que el uso intermitente (42% del tiempo de seguimiento del estudio) de SMCG-TR, junto con un sistema de telemedicina, implicaba una reducción significativa de la HbA_{1C} ($p = 0,017$) y una mejora de la estabilidad de la glucosa ($p = 0,007$) en el grupo de intervención frente al grupo de autopunción. En un segundo estudio (Garg *et al.*)⁴³ hubo una disminución significativa de los niveles de HbA_{1C} en el grupo SMCG-TR en comparación con el grupo control ($0,4 \pm 0,5\%$ frente a $0,3 \pm 1,1\%$; $p = 0,039$). Además, las mejoras en el control metabólico con SMCG-TR no se asociaron a un aumento de hipoglucemias. En un estudio piloto (Lee *et al.*)⁴⁷ los pacientes con SMCG-TR y BICI lograron mayores reducciones en los niveles de HbA_{1C} que los pacientes con autopunción e IMD (2,05 frente a 1,08; $p = 0,02$), además, estas reducciones se produjeron sin mayor incidencia de hipoglucemia grave, estos resultados podrían estar favorecidos por el uso de la BICI.

En cambio, otros cuatro estudios^{38,42,44,45} no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el de intervención en relación con la mejora del control metabólico.

En un ECA de calidad metodológica moderada (1+) [Hirsch IB *et al.*]⁴⁴ no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en los niveles de HbA_{1C} a los 6 meses ($p = 0,799$). Este ECA tampoco encontró resultados significativos al comparar los dos grupos incluyendo la población de adolescentes ($p = 0,371$), aunque es importante añadir que en el grupo intervención la disminución del nivel de HbA_{1C} no fue a expensas de aumentar la hipoglucemia. Igualmente, en otro ECA (Peyrot *et al.*)⁴⁵ de calidad metodológica moderada (1+) pero reducido número de pacientes ($n = 28$), se observó una reducción de los niveles de HbA_{1C} a las 16 semanas, tanto en el grupo de SMCG-TR con bomba de insulina (1,7%; $p < 0,001$) como en el grupo de autopunción e inyecciones múltiples de insulina (1,0%; $p = 0,002$). Las diferencias entre estos grupos no fueron estadísticamente significativas. En un ECA de baja calidad metodológica (1-) y que utiliza como SMCG-TR el Glucoday⁴² no hubo descensos significativos ni en el grupo control ni en el de intervención en los

pacientes con DM1, con disminuciones del nivel de HbA_{1C} de $-0,53 \pm 0,27\%$ ($p = 0,25$) para el grupo de intervención; y de $-0,22 \pm 0,23\%$ ($p = 0,42$) para el grupo control. Finalmente, en un estudio de antes y después (Ryan *et al.*)³⁸ con un número muy reducido de pacientes ($n = 16$), los niveles de HbA_{1C} no variaron mucho entre el inicio del estudio y 6 meses después. Sin embargo, en este estudio el control metabólico fue variable de resultado secundaria.

POBLACIÓN PEDIÁTRICA

En el estudio STAR 3,⁴⁰ de alta calidad metodológica, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con BICI y el grupo con IMD al cabo de 1 año (IC 95%: $-0,8$ a $-0,2$; $p < 0,001$, con ajuste para el modelo estadístico). Sin embargo, el número de pacientes que alcanzaron un valor de HbA_{1C} $\leq 7\%$ no fue significativo ($p = 0,15$). Hay que tener en cuenta que el objetivo de este estudio es la comparación de la terapia con BICI o IMD.

En un estudio de antes y después, el DirecNet,⁴⁸ la disminución del nivel de HbA_{1C} con el uso continuo del SMCG-TR fue estadísticamente significativa entre el inicio y los 3 meses ($7,9 \pm 1,0\%$ frente a $7,3 \pm 0,9\%$, respectivamente; $p = 0,004$). Esta disminución fue mayor en aquellos pacientes con HbA_{1C} inicial $> 7,5\%$.

El resto de estudios en población pediátrica no encontraron diferencias significativas entre los grupos de comparación. En el estudio JDRF con pacientes con control metabólico insuficiente³⁹ no se encontraron diferencias a los 6 meses en la disminución del nivel de HbA_{1C} entre el grupo de intervención y el grupo control, ni para los pacientes de edades entre 8 y 14 años ($-0,37 \pm 0,90$ frente a $-0,22 \pm 0,54$, respectivamente; $p = 0,29$) ni para los de 15 y 24 años ($-0,18 \pm 0,65$ frente a $-0,21 \pm 0,61$, respectivamente; $p = 0,52$). En otro ECA, de calidad metodológica moderada (Hirsch IB *et al.*),⁴⁴ en el que todos los participantes utilizaban BICI, no se encontraron diferencias a los 6 meses en los niveles de HbA_{1C} ($p = 0,101$).

Por último, en el estudio ONSET, de alta calidad metodológica³⁴, realizado en pacientes de 1 a 16 años, aunque el nivel de HbA_{1C} disminuyó en los dos grupos de comparación, no existieron diferencias estadísticamente significativas dentro del grupo a las 6, 26 o 52 semanas ($p = 0,561$, $p = 0,368$, $p = 0,451$, respectivamente). Tampoco se apreciaron diferencias por grupos de edad. En cambio, aquellos pacientes con un uso más constante del sensor (≥ 1 aplicación del sensor/semana) tuvieron una disminución significativa de la HbA_{1C} ($7,1\%$; IC 95%: $6,8-7,4\%$) en comparación con el grupo combinado de pacientes sin o con uso menos frecuente de sensores, es decir, menos de una aplicación del sensor por semana ($7,6\%$; IC 95%: $7,3-7,9\%$; $p = 0,032$).

POBLACIÓN MIXTA PEDIÁTRICA Y ADULTA

Los cinco estudios con población mixta pediátrica y adulta^{35,36,40,41,49} encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con SMCG-TR y el grupo control.

En el segundo estudio JDRF con pacientes con buen control metabólico³⁵ se encontraron diferencias entre los grupos en el nivel medio de HbA_{1C} a las 26 semanas ajustados por los datos basales ($-0,34\%$; $p < 0,001$), debido a que en el grupo de intervención esta casi no varió ($+0,02 \pm 0,45\%$). En comparación con el grupo control, más sujetos del grupo con SMCG-TR mejoraron el nivel de HbA_{1C} en $\geq 0,3\%$, menos empeoraron en HbA_{1C} $\geq 0,3\%$, y más tenían un nivel de HbA_{1C} $< 7,0\%$ a las 26 semanas. Además, más sujetos en el grupo con SMCG-TR tuvieron una reducción de la HbA_{1C} $\geq 0,3\%$ sin experimentar una hipoglucemia grave.

En el estudio STAR 3, de alta calidad metodológica,⁴⁰ se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con BICI y el grupo con IMD al cabo de 1 año (IC 95%: $-0,7$ a $-0,4$; $p < 0,001$) y también resultó significativo el número de pacientes que alcanzaron un valor de HbA_{1C} $\leq 7\%$ ($p < 0,001$). Se ha de tener en cuenta que el objetivo de este estudio es la comparación de la terapia con BICI o IMD.

Los resultados de un tercer ECA (Deiss *et al.*)⁴⁹ de alta calidad metodológica (1++), que incluyó una población mixta de pacientes adultos y pediátricos con control metabólico insuficiente, mostraron que el uso de SMCG-TR de manera continua disminuía significativamente el nivel de HbA_{1C}, tanto al cabo de 1 mes ($0,6 \pm 0,8$ frente a $0,2 \pm 0,8\%$; $p = 0,008$), como a los 3 meses ($1,0 \pm 1,1$ frente a $0,4 \pm 1,0\%$; $p = 0,003$), en comparación con el grupo de autopunción. En el grupo de uso de SMCG-TR de manera intermitente, no se encontraron diferencias significativas en comparación con los otros dos grupos (autopunción/uso continuo de SMCG-TR).

En el estudio RealTrend,⁴¹ sólo entre los pacientes que utilizaron el sensor $\geq 70\%$ del tiempo, la reducción de la HbA_{1C} fue significativamente mayor en el grupo con el sistema integrado ($-0,96 \pm 0,93\%$; $p < 0,001$) frente al grupo con BICI ($-0,55 \pm 0,93\%$; $p < 0,001$); las diferencias entre ambos grupos resultaron significativas ($p = 0,004$), mientras que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,009$) al analizar todo el grupo, aunque sí que disminuyeron en ambos casos (SMCG-TR: $-0,81 \pm 1,09\%$, $p < 0,001$; autopunción: $-0,57 \pm 0,94\%$, $p < 0,001$).

En un último ECA (O'Connell MA *et al.*)³⁶ de calidad moderada (1+) y que también incluía población mixta de adultos y adolescentes, al ajustar los datos basales, al final del estudio, el grupo de intervención tenía un $0,43\%$ menos de nivel medio de HbA_{1C} que el grupo control ($p = 0,009$).

Frecuencia y duración de hipoglucemias e hiperglucemias

La frecuencia, la duración, o ambas, de hipoglucemias e hiperglucemias fueron estudiadas en 9 de los estudios seleccionados. Cuatro de estos indican resultados para población adulta, 3 para población pediátrica y 4 para población mixta sin diferenciar. En la **Tabla 6** se presenta un resumen de los resultados de estos estudios con su significación estadística.

Tabla 6. Resultados sobre la frecuencia y duración de hipoglucemias e hiperglucemias						
	HIPOGLUCEMIA			HIPERGLUCEMIA		
	Definición	Frecuencia	Duración	Definición	Frecuencia	Duración
ADULTOS						
Bergental RM ⁴⁰	< 70 mg/dl	↔	-	> 250 mg/dl	-	↓ ^c
	< 50 mg/dl	↔		> 180 mg/dl		↓ ^c
Logtenberg SJ ³⁷	< 72 mg/dl	-	↔	> 180 mg/dl	-	↔
Ryan EA ³⁸	< 3 mmol/l	↓ ^a	-	-	-	-
		↔ ^b				
Tamborlane WW ³⁹	-	-	-	> 180 mg/dl	-	↓ ^b
POBLACIÓN PEDIÁTRICA						
Bergental RM ⁴⁰	< 70 mg/dl	↔	-	> 250 mg/dl	-	↓ ^c
	< 50 mg/dl	↔		> 180 mg/dl		↓ ^c
Tamborlane WW ³⁹	-	-	-	> 180 mg/dl	-	↔
Weinzimer S ⁴⁸	< 70 mg/dl	↔		> 180 mg/dl	-	↔
POBLACIÓN MIXTA PEDIÁTRICA y ADULTA						
Bergental RM ⁴⁰	< 70 mg/dl	↔	-	> 250 mg/dl	-	↓ ^c
	< 50 mg/dl	↔		> 180 mg/dl		↓ ^c
JDRF ³⁵	< 70 mg/dl	↓ ^b	-	-	-	-
Racah D ⁴¹						
Uso del sensor ≥ 70%	< 70 mg/dl	↔	↔	> 190 mg/dl	-	↓ ^b

	HIPOGLUCEMIA			HIPERGLUCEMIA		
	Definición	Frecuencia	Duración	Definición	Frecuencia	Duración
Todos los participantes	< 70 mg/dl	↔	↔	> 190 mg/dl	–	↓ ^b
O'Connell MA ³⁶	≤ 3,9 mmol/l	–	↔	≥ 10,1 mmol/l	–	↔
Hirsch IB ⁴⁴	< 70 mg/dl	↓ ^b	–	> 180 mg/dl	–	↔

↔ Resultados no significativos; ↑ Incremento significativo; ↓ Disminución significativa.
^a Para 3 meses. ^b Para 6 meses. ^c Para 12 meses.

ADULTOS

En el estudio JDRF para pacientes con control metabólico insuficiente,³⁹ la diferencia entre minutos/día pasados con niveles de glucosa por debajo de los 180 mg/dl fue estadísticamente significativa a las 26 semanas entre el grupo de intervención y el control, en pacientes mayores de 25 años ($p = 0,002$). Sin embargo, este estudio no tenía suficiente poder estadístico para detectar diferencias entre los grupos con respecto a esta variable. En el estudio STAR 3,⁴⁰ el área bajo la curva (AUC) que se calculó a partir de vigilancia continua de la glucosa fue similar en los dos grupos al año en relación a las hipoglucemias (AUC 70 y AUC 50; $p = 0,63$ y $p = 0,16$, respectivamente), mientras que resultaron significativamente menores en el grupo con BICI en relación a las hiperglucemias (AUC 180 y AUC 250; $p < 0,001$). Se ha de tener en cuenta que el objetivo de este estudio es la comparación de la terapia con BICI o IMD. En cambio, en un estudio de antes y después (Ryan *et al.*)³⁸ que incluyó a 16 pacientes con antecedentes de hipoglucemia mal controlada, y evaluó el cambio en la frecuencia de episodios de hipoglucemia tras la utilización del SMCG-TR, los resultados fueron significativos sólo a los 3 meses del seguimiento ($p < 0,001$), y no a los 6 meses del estudio ($p = 0,068$).

Por último, en los resultados de otro ECA (Logtenberg *et al.*)³⁷ de calidad metodológica moderada (1+) con tamaño muestral muy pequeño ($n = 12$) no se observaron diferencias significativas en la duración de los episodios de hipoglucemia o hiperglucemia entre los grupos de comparación ($p = 0,61$ y $p = 0,23$, respectivamente).

POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Sólo uno de los estudios en población pediátrica, el STAR 3,⁵⁰ obtuvo resultados significativos para el nivel de hiperglucemia (AUC 180 y AUC 250; $p < 0,001$). En cambio, los resultados de hipoglucemia fueron similares en

los dos grupos (AUC 70 y AUC 50; $p = 0,79$ y $p = 0,64$, respectivamente). Hay que tener en cuenta que el objetivo de este estudio es la comparación de la terapia con BICI o IMD.

En el estudio JDRF para pacientes con control metabólico insuficiente de alta calidad metodológica (1++)³⁹ la media de minutos/día pasados con niveles de glucosa por debajo de los 180 mg/dl fue similar a las 26 semanas, tanto para el grupo de 15 a 24 años ($p = 0,85$), como para el de 8 a 14 años ($p = 0,58$).

En el estudio de antes y después, DirecNet,⁴⁸ no se encontraron diferencias en la frecuencia de hipoglucemias ($p = 0,36$) ni de hiperglucemias ($p = 0,54$). Los investigadores no obtuvieron resultados estadísticamente significativos en el área total por debajo de 70 mg/dl ($p = 0,25$) ni tampoco en el área por encima de 180 mg/dl ($p = 0,17$), lo que refleja tanto el porcentaje como la gravedad de los valores de glucosa en el rango correspondiente.

POBLACIÓN MIXTA PEDIÁTRICA Y ADULTA

En el estudio STAR 3⁵⁰ los resultados de hipoglucemias fueron similares en los dos grupos al año (AUC 70 y AUC 50; $p = 0,54$ y $p = 0,25$, respectivamente), mientras que resultaron significativamente menores en el grupo con BICI en relación a las hiperglucemias (AUC 180 y AUC 250; $p < 0,001$). Hay que tener en cuenta que el objetivo de este estudio es la comparación de la terapia con BICI o IMD.

En el estudio JDRF para pacientes con buen control metabólico³⁵ ajustado por los datos basales y eliminando los casos extremos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,04$) en la media de minutos/día pasados con niveles de glucosa por debajo de 70 mg/dl. De la misma manera, se encontraron diferencias estadísticamente significativas para otras definiciones de hipoglucemia, como por ejemplo, por debajo de 60 mg/dl ($p = 0,02$) o analizando el área por debajo de la curva de 70 mg/dl ($p = 0,02$).

En el estudio RealTrend,⁴¹ de calidad moderada, no se encontraron diferencias significativas en relación a la duración de la hipoglucemia y al AUC ni en el grupo que cumplió el protocolo ni tampoco para todos los participantes, mientras que sí se encontraron diferencias significativas en la duración de las hiperglucemias.

En un ECA de calidad moderada (Hirsch IB *et al.*)⁴⁴, aunque las hiperglucemias disminuyeron en los dos grupos, las diferencias no fueron significativas ($p = 0,291$), mientras que la hipoglucemia se mantuvo en el grupo con SMCG-TR ($p = 0,122$) y aumentó en el grupo control de manera significativa ($p = 0,001$). La diferencia entre los dos grupos respecto al cambio inicial fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

En un último ECA (O'Connell MA *et al.*),³⁶ al ajustar según los datos basales, no se observaron diferencias entre el grupo de intervención y el

grupo control, en la proporción de tiempo en hipoglucemia ($p = 0,79$) ni en hiperglucemia ($p = 0,58$).

Seguridad, aceptación y calidad de vida

En seis de estos estudios^{35,39-41,44,49} se informó de efectos adversos graves en el grupo de intervención. En el estudio JDRF para pacientes con buen control metabólico,³⁵ 7 sujetos (10%) del grupo SMCG-TR y 7 (11%) del grupo control tuvieron al menos una hipoglucemia severa, pero sin diferencias significativas entre los grupos. Tampoco se obtuvieron diferencias entre las tasas de hipoglucemia severa y cetoacidosis diabética entre los dos grupos de estudio y entre los dos grupos de edad en el estudio STAR 3.⁴⁰ Además, al año, 5 de los 100 pacientes (5%) con un nivel de $HbA_{1C} \leq 7\%$ tuvieron hipoglucemia severa, en comparación con 33 de 395 pacientes (8%) con un nivel de $HbA_{1C} > 7\%$ ($p = 0,12$). No se produjeron reacciones graves de hipoglucemia en los grupos de estudio entre los niños que tenían un nivel de $HbA_{1C} \leq 7\%$ al cabo del año. Por último, hubo dos ingresos hospitalarios en el grupo de BICI por celulitis relacionada con infecciones en el sitio de inserción y una muerte por paro cardíaco repentino en un paciente en el grupo de IMD que tenía antecedentes de enfermedad cardiovascular. En el estudio RealTrend,⁴¹ en el grupo con el sistema integrado SMCG-TR se reportaron dos episodios de cetoacidosis cuando los pacientes no reaccionaron a las alarmas de hiperglucemia del dispositivo, mientras que en el grupo con BICI ocurrieron tres episodios de cetoacidosis. Además, también ocurrió un episodio de hipoglucemia severa con pérdida de conciencia en el grupo con SMCG-TR. En este caso, el dispositivo fue mal calibrado. La tasa de cetoacidosis global fue de 3,2 por 100 pacientes-año y la tasa global de hipoglucemia severa, de 0,64 por 100 pacientes-año. En el estudio JDRF para pacientes con control metabólico insuficiente,³⁹ entre un 5 y un 10% de los pacientes tuvieron al menos un caso grave de hipoglucemia, en todos los grupos de edad, y sin diferencias significativas entre el grupo SMCG-TR y el de autopunción. Además, un paciente del grupo de seguimiento continuo tuvo 6 eventos de hipoglucemia severa relacionada con convulsiones o coma en un período que no utilizaba insulina de acción prolongada, en 4 de estos se informó de que no había utilizado la insulina de acción corta en el momento del evento. En otro estudio,⁴⁹ cada uno de los grupos de SMCG-TR (continuo o intermitente) tuvo un paciente con hipoglucemia grave. El paciente en el grupo intermitente no estaba usando el dispositivo en el momento de tenerla. El episodio ocurrió a pesar de la confirmación del valor de autopunción baja y la ingesta de hidratos de carbono correctivos. También se reportaron cinco casos de hipoglucemia grave posiblemente relacionados con el uso del SMCG-TR, y un paciente del grupo con SMCG-TR sufrió una cetoacidosis.⁴⁴

Por último, los de efectos graves en el grupo control se dieron en tres casos de hipoglucemia severa y un incidente de cetoacidosis diabética,⁴⁵ otros dos efectos adversos graves en un mismo paciente, una cetoacidosis diabética asociada a dolor torácico atípico, y otra relacionada con una intoxicación alimentaria, que dio lugar a una diabetes no controlada y a hipoglucemia,⁴⁷ y cuatro episodios de hipoglucemia severa en el estudio ONSET.³⁴ En este último estudio, no hubo diferencias significativas al comparar la tasa de incidencia de episodios de hipoglucemia grave entre los grupos.

En cuatro de los estudios no se informó de efectos adversos graves.^{36-38,43}

En cuanto a efectos adversos leves, un paciente reportó absceso en la piel en el lugar de inserción de la BICI,⁴⁴ hubo un informe de enrojecimiento de la piel, dos pacientes reportaron picor y hubo un hematoma horas después de la inserción del sensor, que alcanzó un diámetro máximo aproximado de 5 a 10 cm (informe del paciente), y no se requirieron nuevas actuaciones.³⁷ Ninguno de estos informes implicó la finalización del estudio o la sustitución del sensor.

La aceptación del SMCG-TR por parte del usuario fue, en general, positiva: los pacientes se sentían seguros y satisfechos con el uso del SMCG-TR⁴⁸ e incluso con el sistema integrado con BICI.⁴⁵ Al final del estudio, la preferencia de los participantes sugería que estos estaban dispuestos a seguir utilizando el sistema, como en un estudio, donde 13 de los 16 participantes decidieron continuar llevando el SMCG-TR.³⁸ Además, el 83% de los pacientes de un estudio recomendaría el uso del SMCG-TR a otros pacientes con diabetes, aunque el 80% lo haría de manera intermitente en lugar de uso continuo.³⁷

Dos estudios utilizaron cuestionarios para medir la aceptación, en el primero,³⁷ la puntuación fue en general de 60 (rango de 0-100), y por orden de mejor a peor por confort, regulación de la glucosa, funcionamiento del sensor, alarmas y uso del sensor (puntuaciones: 75,0, 70,8, 67,2, 60,6, y 52,8, respectivamente). En el segundo⁴⁵ la BICI se consideró superior a las IMD en la mayoría de los cuestionarios, incluso en las medidas de satisfacción con el tratamiento, en particular la carga y la conveniencia en la monitorización de glucosa; por otra parte, no hubo ninguna ventaja en los cuestionarios que medían la interferencia con la vida diaria y el bienestar psicológico.

Los participantes se sentían seguros en cuanto a hipoglucemia.³⁸ En un estudio, las puntuaciones de los cuestionarios *Fear of Hypoglycemia Survey and PedsQL* a las 13 semanas no variaron entre los grupos, aunque en el grupo con SMCG-TR tanto los padres como los chicos estuvieron de acuerdo en que el sensor «me hace sentir más seguro sabiendo que voy a ser avisado de bajos niveles de azúcar antes de que suceda».⁴⁸ La CVRS de los niños mostró puntuaciones significativamente más bajas en comparación con los estándares europeos para las dimensiones de apoyo físico, psicológico, social, y la escuela al inicio del estudio. Estos valores se normalizaron a los 6 y 12 meses, sin diferencias entre los grupos de intervención y de control.³⁴

Discusión

Calidad de los estudios

El número de estudios disponibles que valoren la eficacia y la seguridad de los SMCG-TR es escaso, sobre todo aquellos que estudian exclusivamente la población pediátrica. En general, los estudios incluidos en la revisión son de calidad moderada, pero esta varía según la población de estudio y las medidas de resultados.

Cabe destacar, sin embargo, los tamaños muestrales pequeños en la mayor parte de los estudios, sólo ocho presentan números iguales o inferiores a 50 (50%). Estos podrían implicar un bajo poder estadístico y, por tanto, ser incapaces, en estos casos, de detectar las posibles diferencias entre los grupos, y llegar a conclusiones erróneas. Sólo ocho de los estudios calculan el tamaño muestral, por lo que tendrán una elevada probabilidad de detectar las diferencias estadísticamente significativas entre los grupos cuando realmente existen estas diferencias, y no son meramente debidas al azar. Cuatro de ellos lo calculan para medir que la diferencia entre los valores de HbA_{1C} sea del 0,5%^{34,39,41} o del 0,35%,⁴⁰ un quinto, para que el tiempo en euglucemia se incremente en un 15%;³⁷ el sexto, para detectar una diferencia del 25% dentro de este rango de euglucemia (4-10 mmol/l);³⁶ en el estudio JDRF para pacientes con buen control metabólico, para detectar diferencias entre los grupos de tratamiento en la frecuencia de valores de glucosa ≤ 70 mg/dl³⁵ y el último, para que el valor del HYPO score disminuya en un 50%.³⁸

Por otra parte, son relevantes las diferencias en los criterios de selección de los pacientes o la falta de información detallada sobre estos, tanto en población adulta como infantil, lo que resulta en una heterogeneidad importante. En cinco de los artículos, la edad de los pacientes no está específicamente definida, cuatro de ellos para adultos en general^{38,43,45,47} y en el quinto la población es mixta e incluye tanto adultos como adolescentes⁴⁹. En cuanto a la definición de control insuficiente de la diabetes en los nueve estudios que la incluyen, los puntos de corte de la HbA_{1C} son diferentes y superiores al 7,5% (entre el 7,5 y el 10%), mientras que la ADA indica el punto de corte en el 7,0%.⁵¹ En cuanto al tratamiento con insulina, dos estudios incluyen pacientes con IMD, seis están dedicados exclusivamente a pacientes con BICI, cinco incluyen IMD o BICI sin diferenciar y sólo tres comparan el tratamiento con BICI con las IMD. Todas estas diferencias en cuanto a los criterios de selección limitan la comparación entre los estudios y la generalización de sus resultados.

Por otra parte, y debido a los criterios de selección de los estudios, no existen diferencias entre los grupos de comparación en cuanto al tipo de

intervención (SMCG-TR frente a autopunción), aunque sí hay diferencias en cuanto al tratamiento con IMD, con BICI convencional o con un sistema integrado de SMCG-TR-BICI. Estas diferencias podrían indicar en aquellos casos que los dos grupos presentan diferencias no sólo en la herramienta de medición de la glucosa, sino también en la del tratamiento, que las mejoras fueran debidas a la manera de realizar el tratamiento y no al instrumento de medición de la glucosa. Otras diferencias entre los grupos de comparación se refieren concretamente a las pautas de control de la glicemia y a los períodos de seguimiento. En cuanto a los períodos de seguimiento, en la mayoría de los estudios son muy cortos, 9 de los estudios tienen tiempos de seguimiento inferiores a las 15 semanas, sólo 5 de ellos llegan hasta los 6 meses y 2 hasta los 12 meses. Este punto es relevante, sobre todo si tenemos en cuenta que la diabetes es una enfermedad crónica. Como en el caso anterior de las características de la muestra, las diferencias entre los grupos de estudio limitan la comparación entre estudios y su generalización.

Otras limitaciones metodológicas son la falta de información sobre la aleatorización, la estandarización y la definición de las medidas de resultado (p. ej., hipoglucemia) y la no realización de análisis por intención de tratar en la mayoría de los estudios. Todas ellas pueden ocasionar sesgos de selección y de información.

Sólo cinco de los ECA indican de manera adecuada la aleatorización.^{36,37,40,42,43} Una correcta aleatorización implica tanto la generación de una secuencia de asignación como la ocultación de la asignación. Al no describir el proceso de aleatorización de los ECA, se desconoce si esta ha sido o no apropiada, y si los pacientes han podido ser asignados a un grupo en función de sus preferencias o del investigador, o de las características de la historia clínica del paciente. Del mismo modo, hay que tener en cuenta que la asignación no aleatoria puede estar relacionada con la sobrestimación o la subestimación de los efectos.

Nueve de los ECA indican que el análisis se ha realizado según intención de tratar.^{34-41,49} El propósito de este tipo de análisis es mantener grupos comparables según la asignación aleatoria realizada. Si no fuera el caso, la eficacia clínica podría estar sobrestimada.⁵² En contraposición, la mayoría de los estudios que no realizan este tipo de análisis indican que sus grupos son comparables, ya que no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de intervención y el control, además que las pérdidas de seguimiento son mínimas (< 80%). Sólo en uno de los estudios se encuentran diferencias entre las edades de los grupos,³⁷ y en el estudio STAR 3 las características basales fueron similares en los dos grupos de estudio, excepto para el peso y la condición de estudiante en los pacientes adultos.⁴⁰

Resultados de eficacia y seguridad

La valoración de la eficacia del SMCG-TR se obtiene de la comparación de los resultados del grupo de intervención con el dispositivo, respecto al grupo control. En 13 de las poblaciones estudiadas se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el nivel de HbA_{1c} del grupo de intervención y el grupo control; 8 en población con control metabólico insuficiente (3 con adultos, 2 en pediátrica y 3 con población mixta), 2 en población mixta y buen control metabólico y 3 para todos los grupos de pacientes (2 de adultos y 1 de pediátricos). Solamente 3 de ellos tenían buena calidad metodológica.

A pesar de estas diferencias estadísticamente significativas, habría que valorar su relevancia clínica. Aunque la diferencia del nivel de HbA_{1c} inicial y final entre el grupo de intervención y el control ha resultado habitualmente estadísticamente significativa, podría ser demasiado pequeña para ser considerada clínicamente relevante.⁵³ Algunos estudios^{54,55} concluyen que reducciones del 3% del nivel de HbA_{1c} pueden implicar una sustancial reducción en la morbilidad y mortalidad relacionada con la diabetes. En cambio, las conclusiones del DCCT¹¹ indican que una disminución del 0,3% de la HbA_{1c} se traduciría en, aproximadamente, 1 año adicional de vida, en ausencia de la enfermedad renal en estado avanzado, o de la amputación de la extremidad inferior. Por lo tanto, y teniendo en cuenta que la HbA_{1c} representa una media de glucemia y que también incluye las hipoglucemias, cualquier disminución superior al 0,3% tendría relevancia clínica. Los estudios localizados implican reducciones estadísticamente significativas tan pequeñas como 0,02% y tan grandes como 2,1%, aunque en el primer caso los participantes ya tenían un buen control metabólico.³⁵

Otro aspecto muy relevante que se debería considerar sería que la disminución del nivel de HbA_{1c} no implicara un aumento de las hipoglucemias. Este aspecto tiene una gran importancia clínica y sólo dos de los estudios realizados en adultos y de calidad metodológica baja^{43,47} y uno realizado con población mixta con alta calidad metodológica³⁵ confirman estos resultados; la HbA_{1c} disminuyó de manera significativa en el grupo con SMCG-TR, sin aumentar la frecuencia de hipoglucemia.

En general, la evidencia disponible sobre la frecuencia y duración de las hipoglucemias e hiperglucemias es escasa. En el único estudio en el que se ha observado una disminución significativa en adultos de la frecuencia de hipoglucemia e hiperglucemia es un estudio cuasiexperimental con duración de 3 meses,³⁸ mientras que para población pediátrica, ninguno de los dos estudios obtuvo resultados significativos. Los mejores resultados se obtuvieron en los estudios que mezclan población adulta y pediátrica, y se encontraron diferencias en dos estudios entre el grupo con SMCG-TR y el de autopunción a los 6 meses de intervención.^{35,44} Por último, dos

estudios obtuvieron resultados no significativos en las hipoglucemias y significativos en las hiperglucemias.^{40,41}

Los SMCG-TR han sido, en general, considerados seguros, sólo en unos pocos casos se observaron acontecimientos adversos graves como hipoglucemias graves o cetoacidosis, en general sin diferencias entre el grupo control y el de intervención.

Los efectos adversos más comúnmente reportados incluyen enrojecimiento de la piel, picor, hematoma horas después de la inserción del sensor, o absceso en la piel en el lugar de inserción. Ninguna de estas complicaciones implicó la finalización del estudio o la sustitución del sensor. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que los datos de seguridad revisados de los estudios incluidos en esta revisión eran principalmente secundarios ya que su objetivo principal no era medirla. Por otra parte, no existe ningún estudio de cohortes o series de casos más adecuados para valorar estos efectos adversos. La aceptación del SMCG-TR por usuario fue, en general, positiva, los pacientes se sentían más seguros, algunos recomendarían el uso del SMCG-TR a otros pacientes con diabetes y otros decidían seguir utilizando el SMCG-TR. Por último, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los cuestionarios para población infantil de CVRS a las 13 semanas en el estudio DirecNet.⁴⁸

No se ha encontrado suficiente evidencia científica para poder describir los resultados en función de los diferentes casas comerciales de SMCG-TR, debido a la escasez de artículos por parte de algunos de los sistemas y a la variabilidad de la población en cada caso.

En cuanto al uso o no de bomba, en lugar de las inyecciones múltiples diarias, sólo tres estudios^{40,45,47} hacen este tipo de comparación para población con control metabólico insuficiente. Se ha de tener en cuenta, sin embargo, que los resultados de estos estudios no se pueden comparar con los de los estudios cuyo objetivo era comparar directamente el SMCG-TR con la autopunción, ya que los resultados podrían venir influenciados por el uso de la bomba y no tanto por el del SMCG-TR. Dos de ellos (uno de calidad alta y el otro de calidad metodológica baja) obtienen resultados estadísticamente significativos. La combinación del SMCG-TR con la BICI también se ha investigado en el recientemente presentado estudio Eurythmics,⁵⁶ que encontró una mejora en el nivel de HbA_{1c} del 1,21 % en pacientes con control metabólico insuficiente que pasaron de utilizar la autopunción junto con las IMD, al SMCG-TR y BICI. La mayoría de los estudios no abordan esta cuestión específicamente, si bien se podría argumentar que para una frecuencia de dosis pequeñas de insulina el uso de la bomba sería mucho más conveniente.²⁰ Por otra parte, hay que tener en cuenta que los sensores y las bombas requieren diferentes lugares de inserción, con las molestias que esto pueda conllevar al paciente.

Es importante destacar que la frecuencia en el uso del dispositivo puede hacer variar los resultados en los diferentes estudios. Por ejemplo, en el estudio JDRF para pacientes con buen control metabólico, las diferencias en los grupos de edad se atribuyeron a que un 83% de los mayores de 25 años llevaron el sensor como mínimo 6 días a la semana, mientras que entre los participantes de 15-24 años, sólo lo llevaron un 30%.³⁵ En el estudio STAR 3,⁴⁰ la frecuencia de uso del sensor de entre un 41-60% se asoció a una reducción de 0,64 puntos en los niveles de HbA_{1c}, y al aumentar el uso de sensores a más del 80% se obtuvo el doble de efecto. En el estudio Real-Trend, se encontraron diferencias significativas en el grupo que cumplió el protocolo (uso del sensor en más del 70%), mientras que no se encontraron diferencias al incluir a todos los participantes (tanto los que habían cumplido como los que no).⁴¹ Otros estudios han indicado diferencias entre un uso continuo o discontinuo del SMCG-TR⁴⁹ o reducciones en pacientes que utilizaron el sensor más del 60%⁴⁴ o reducciones significativas en pacientes con un uso regular del sensor (≥ 1 sensor/semana; $n = 37$), como en el caso del estudio ONSET.³⁴ Como consecuencia, la motivación del propio paciente parece ser un punto clave para obtener un buen resultado. El incumplimiento de muchos aspectos del manejo de la diabetes es reconocido como un obstáculo para el éxito del tratamiento en adolescentes y adultos jóvenes.⁵⁷ Finalmente, antes de la utilización de un SMCG-TR se debería tener en cuenta la educación y las habilidades del usuario ante la reacción y gestión de los valores de glucosa en tiempo real.

Una de las limitaciones de esta revisión es el uso restringido de las variables de resultado utilizadas. Un ejemplo sería el rango de oscilaciones de glucosa a lo largo del día que los SMCG-TR permiten conocer con más precisión. Este concepto de variabilidad glucémica ha sido identificado como factor de riesgo para las complicaciones independiente del valor de la HbA_{1c}.⁵⁸ Por ejemplo, se ha asociado a un incremento en el estrés oxidativo⁵⁹ que justifica un aumento en la mortalidad independiente del valor de la HbA_{1c},⁶⁰ aunque no existe en la actualidad un nivel de evidencia suficientemente contrastado.

Otra limitación sería que esta revisión consiste en datos publicados y, por lo tanto, no han sido identificados los estudios no publicados, ni tampoco aquellos estudios publicados en lenguas diferentes a las escogidas. Sin embargo, el enfoque sistemático para la búsqueda, selección de estudios y extracción de datos debería haber minimizado la probabilidad de omitir estudios relevantes publicados.

La heterogeneidad entre los diferentes estudios (con o sin BICI o con sistemas integrados, por ejemplo) hacen difícil las comparaciones entre los diferentes estudios, tampoco hay que olvidar las limitaciones metodológicas de los estudios incluidos, descritas anteriormente.

Por último, la evidencia disponible no permite extraer conclusiones sobre la eficacia de los SMCG-TR para las diferentes casas comerciales o en relación a la utilización o no de la bomba de insulina.

Conclusiones

Las conclusiones siguientes hacen referencia a la revisión realizada sobre la eficacia y seguridad de los SMCG-TR para el control metabólico de la DM1 en población adulta y pediátrica.

Eficacia

- **POBLACIÓN ADULTA**

Dos ECA de alta calidad muestran que el uso del SMCG-TR en población con control metabólico insuficiente implica una disminución significativa del nivel de glucemia del 0,5% a los 6 meses y del 1% al cabo de 1 año, en este caso combinado con el uso de la BICI. En tres estudios más, de calidad baja, también se observan estas mejoras.

La evidencia disponible sobre la disminución de la frecuencia de las hipoglucemias e hiperglucemias es escasa. Sólo un estudio cuasiexperimental demuestra la reducción de hipoglucemia a los 3 meses en población con control metabólico insuficiente.

- **POBLACIÓN PEDIÁTRICA**

Los tres estudios encontrados en población pediátrica de calidad alta son para población con control metabólico insuficiente. Mientras que en uno de ellos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de HbA_{1c}, en los dos restantes sí se encontraron diferencias estadísticas, aunque con algunos matices. Mientras que en el primero sólo se observan estas diferencias en el grupo de pacientes que utilizan el sensor una o más veces por semana, en el segundo, que también presentó disminuciones estadísticamente significativas en las hiperglucemias, se ha de tener en cuenta que estos resultados podrían estar influenciados por el uso de la BICI. La eficacia del SMCG-TR se observa también a los 3 meses en un estudio cuasiexperimental en el que la disminución es mayor en los pacientes con HbA_{1c} inicial > 7,5%.

Es necesaria evidencia científica adicional sobre la eficacia de los SMCG-TR para niños y adolescentes.

- **POBLACIÓN MIXTA ADULTA Y PEDIÁTRICA**

La evidencia disponible sobre la mejora del control metabólico de los SMCG-TR en población mixta es de calidad alta/moderada. Todos los estudios muestran la eficacia de estos sistemas, a los 3 meses (tanto para pacientes con control insuficiente o bueno), a los 6 meses (para pacien-

tes con control bueno) y al año (para pacientes con control insuficiente), aunque este resultado podría estar influenciado por el uso de la BICI. Dos estudios de calidad alta/moderada muestran que en población con buen control metabólico hay diferencias significativas en la disminución de la duración de hipoglucemias.

- La determinación de glucosa con los SMCG-TR es un instrumento que permite evaluar el tratamiento y adaptarlo para conseguir alcanzar los objetivos terapéuticos de control glucémico. El éxito o el fracaso de estos sistemas está directamente relacionado con una buena gestión de la DM1 por parte del paciente, con la motivación para utilizar esta tecnología y una frecuencia mínima del 60-70% del uso del sensor.

Seguridad, satisfacción/aceptación y calidad de vida

- Los datos sobre estas variables, recogidas como medidas secundarias en los estudios incluidos en la revisión, sugieren que el sistema es seguro y que los efectos adversos son leves, así como que no existen grandes diferencias en la aparición de efectos adversos graves. Del mismo modo, la aceptabilidad y la satisfacción son buenas entre los pacientes en relación al SMCG-TR. Los cuestionarios de CVRS no encontraron diferencias entre los grupos de estudio.

Bibliografía

1. Estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud. Estrategia aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 11 de octubre de 2006. Ministerio de Sanidad y Consumo, editor. Madrid, Ministerio de Sanidad y Consumo. 2007.
2. Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(6):657-70.
3. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Pla de salut de Catalunya a l'horitzó 2010: informe de salut a Catalunya. Direcció General de Planificació i Avaluació, editor. Barcelona. 2009.
4. Castell C, Gussinyé M, Lloveras G. Com conviure amb la diabetis tipus 1: saber-ne més per viure millor. Departament de Sanitat i Seguretat Social, 2ª ed. Barcelona. 2004.
5. Rodríguez-Sanz M. MEPMBC. Enquesta de Salut de Barcelona 2006. Barcelona, Agència de Salut Pública de Barcelona. 2008.
6. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
7. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
8. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Estratègies de salut per l'any 2010. Pla de salut de Catalunya 2002-2005. Direcció General de Salut Pública, editor. Barcelona. 2003.
9. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM, et al. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1761-73.
10. Hayes, Inc. Continuous glucose monitoring systems. Lansdale PA: Hayes, Inc. 2008.
11. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2002;25(2):275-8.
12. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1473-8.
13. Enquesta de salut 2006. Barcelona: Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2009.

14. Chetty VT, Almulla A, Oduyungbo A, Thabane L. The effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) versus intermittent whole blood finger-stick glucose monitoring (SBGM) on hemoglobin A1c (HBA_{1c}) levels in Type I diabetic patients: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;81(1):79-87.
15. Evans JM, Newton RW, Ruta DA, MacDonald TM, Stevenson RJ, Morris AD. Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycaemic control: observational study with diabetes database. *BMJ.* 1999;319(7202):83-6.
16. Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. The “metabolic memory”: is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):410-5.
17. Durán A, Martín P, Runkle I, Pérez N, Abad R, Fernández M, et al. Benefits of self-monitoring blood glucose in the management of new-onset Type 2 diabetes mellitus: the St Carlos Study, a prospective randomized clinic-based interventional study with parallel groups. *J Diabetes.* 2010;2(3):203-11.
18. Australia-and-New-Zealand-Horizon-Scanning-Network. Continuous glucose monitoring devices. Christchurch: New Zealand Health Technology Assessment. 2006;48.
19. Klonoff DC. Continuous glucose monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1231-9.
20. Hirsch IB. Clinical review: Realistic expectations and practical use of continuous glucose monitoring for the endocrinologist. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2232-8.
21. Chase HP, Beck R, Tamborlane W, Buckingham B, Mauras N, Tsalikian E, et al. A randomized multicenter trial comparing the GlucoWatch Biographer with standard glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1101-6.
22. Buckingham B, Beck RW, Tamborlane WV, Xing D, Kollman C, Fiallo-Scharer R, et al. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2007;151(4):388-93.
23. JDRF randomized clinical trial to assess the efficacy of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes: research design and methods. *Diabetes Technol Ther.* 2008;10(4):310-21.
24. Rebrin K, Steil GM, van Antwerp WP, Mastrototaro JJ. Subcutaneous glucose predicts plasma glucose independent of insulin: implications for continuous monitoring. *Am J Physiol.* 1999;277(3 Pt 1):E561-71.
25. Kulcu E, Tamada JA, Reach G, Potts RO, Lesho MJ. Physiological differences between interstitial glucose and blood glucose measured in human subjects. *Diabetes Care.* 2003;26(8):2405-9.

26. National Health Service Quality Improvement Scotland. Continuous glucose monitors in diabetes mellitus--the Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). Evidence Note. 2005;8:1-2.
27. Skyler JS. Continuous glucose monitoring: an overview of its development. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11(Suppl 1):S5-10.
28. Kubiak T, Worle B, Kuhr B, Nied I, Glasner G, Hermanns N, et al. Microdialysis-based 48-hour continuous glucose monitoring with GlucoDay: clinical performance and patients' acceptance. *Diabetes Technol Ther.* 2006;8(5):570-5.
29. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health and the National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. 2009. London, National Institute for Clinical Excellence (NICE).
30. American Dietetic Association (ADA). Diabetes type 1 and 2 evidence-based nutrition practice guideline for adults. 2008. Chicago (IL), American Dietetic Association (ADA).
31. Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes.* 2008;32(Suppl 1):1-215.
32. AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. AACE medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. Diabetes and pregnancy. *Endocr Pract.* 2007;13(Suppl 1):55-9.
33. Executive summary: Standards of medical care in diabetes - 2010. *Diabetes Care.* 2010;33 Suppl 1:S4-10.
34. Kordonouri O, Pankowska E, Rami B, Kapellen T, Coutant R, Hartmann R, et al. Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment. *Diabetologia.* 2010;53(12):2487-95.
35. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(8):1378-83.
36. O'Connell MA, Donath S, O'Neal DN, Colman PG, Ambler GR, Jones TW, et al. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2009;52:1250-7.
37. Logtenberg SJ, Kleefstra N, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. Use of short-term real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes patients on continuous intraperitoneal insulin infusion: a feasibility study. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11(5):293-9.

38. Ryan EA, Germsheid J. Use of continuous glucose monitoring system in the management of severe hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11(10):635-9.
39. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, Clemmons R, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(14):1464-76.
40. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363(4):311-20.
41. Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, Guerci B, Renard E, Hanaire H, et al. Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: the RealTrend study. *Diabetes Care.* 2009;32(12):2245-50.
42. Cosson E, Hamo-Tchatchouang E, Dufaitre-Patouraux L, Attali JR, Paries J, Schaepelynck-Belicar P. Multicentre, randomised, controlled study of the impact of continuous sub-cutaneous glucose monitoring (GlucoDay) on glycaemic control in type 1 and type 2 diabetes patients. *Diabetes Metab.* 2009;35(4):312-8.
43. Garg SK, Kelly WC, Voelmlle MK, Ritchie PJ, Gottlieb PA, McFann KK, et al. Continuous home monitoring of glucose: improved glycemc control with real-life use of continuous glucose sensors in adult subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(12):3023-5.
44. Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastrototaro J, et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther.* 2008;10:377-83.
45. Peyrot M, Rubin RR. Patient-reported outcomes for an integrated real-time continuous glucose monitoring/insulin pump system. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11(1):57-62.
46. Rigla M, Hernando ME, Gómez EJ, Bragues E, García-Sáez G, Capel I, et al. Real-time continuous glucose monitoring together with telemedical assistance improves glycemc control and glucose stability in pump-treated patients. *Diabetes Technol Ther.* 2008;10(3):194-9.
47. Lee SW, Sweeney T, Clausen D, Kolbach C, Hassen A, Firek A, et al. Combined insulin pump therapy with real-time continuous glucose monitoring significantly improves glycemc control compared to multiple daily injection therapy in pump naive patients with type 1 diabetes; single center pilot study experience. *J Diabetes Sci Technol.* 2007;1(3):400-4.
48. Weinzimer S, Xing D, Tansey M, Fiallo-Scharer R, Mauras N, Wysocki T, et al. FreeStyle navigator continuous glucose monitoring system use in children with type 1 diabetes using glargine-based multiple daily dose regimens: results of a pilot trial Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. *Diabetes Care.* 2008;31(3):525-7.

49. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2730-2.
50. Olson TP, Dengel DR, Leon AS, Schmitz KH. Moderate resistance training and vascular health in overweight women. *Medicine and science in sports and exercise*. 2006;38:1558-64.
51. Ong KL, Cheung BM, Wong LY, Wat NM, Tan KC, Lam KS. Prevalence, treatment, and control of diagnosed diabetes in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Ann Epidemiol*. 2008;18(3):222-9.
52. Chase HP, Kim LM, Owen SL, MacKenzie TA, Klingensmith GJ, Murtfeldt R, et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Pediatrics*. 2001;107(2):222-6.
53. Bollini P, Pampallona S, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Effectiveness of antidepressants. Meta-analysis of dose-effect relationships in randomised clinical trials. *Br J Psychiatry*. 1999;174:297-303.
54. Newman SP, Cooke D, Casbard A, Walker S, Meredith S, Nunn A, et al. A randomised controlled trial to compare minimally invasive glucose monitoring devices with conventional monitoring in the management of insulin-treated diabetes mellitus (MITRE). *Health Technol Assess*. 2009;13(28):iii-xi, 1.
55. Klonoff DC. A review of continuous glucose monitoring technology. *Diabetes Technol Ther*. 2005;7(5):770-5.
56. Hermanides J, Norgaard K, Bruttomesso D, et al. Sensor augmented pump therapy substantially lowers HbA_{1c}. [EASD abstract 90]. *Diabetologia*. 2009;52 (Suppl 1):S43.
57. Insabella G, Grey M, Knafl G, Tamborlane W. The transition to young adulthood in youth with type 1 diabetes on intensive treatment. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(4):228-34.
58. Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: a hemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications. *JAMA*. 2006;295(14):1707-8.
59. Monnier L, Mas E, Ginot C, Michel F, Villon L, Cristol JP, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006;295(14):1681-7.
60. Smiley D, Rhee M, Peng L, Roediger L, Mulligan P, Satterwhite L, et al. Safety and efficacy of continuous insulin infusion in noncritical care settings. *J Hosp Med*. 2010;5(4):212-7.

Anexo 1. Estrategia de la búsqueda bibliográfica

Estrategia PubMed

#18	Search #16 AND glucose[ti] Limits: Publication Date from 2006	05:41:02	233
#17	Search #16 AND glucose[tiab] Limits: Publication Date from 2006	05:40:25	573
#16	Search #12 OR #13 OR #14 OR #15 Limits: Publication Date from 2006	05:39:29	573
#15	Search #8 AND #11 Limits: Publication Date from 2006	05:35:49	282
#14	Search #8 AND #10 Limits: Publication Date from 2006	05:35:41	26
#13	Search #9 AND #11 Limits: Publication Date from 2006	05:34:38	552
#12	Search #9 AND #10 Limits: Publication Date from 2006	05:34:30	36
#11	Search randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR clinical trial[pt] OR random*[ti] OR placebo*[ti] OR blind[ti] OR blinding[ti] OR trial*[ti] OR outcome*[ti] OR random allocation[mh] OR double blind method[mh] OR single blind method[mh] OR clinical trials as topic[mh] OR placebos[mh] OR outcome assessment[mh] OR efficacy[ti] OR effectiv*[ti] OR outcome*[ti] OR prospective[ti] OR safety[ti] OR security[ti] OR cohort*[ti] OR cohort studies[mesh] OR longitudinal studies[mesh] OR prospective studies[mesh] OR follow up studies[mesh] OR comparative	05:34:01	908121

study[pt] OR multicenter study[pt] OR
 observational[ti] OR report*[ti] OR versus[ti]
 OR improv*[ti] OR case reports[pt] Limits:
 Publication Date from 2006

#10	Search (systemat*[ti] AND review*[ti]) OR (systemat*[ti] AND overview*[ti]) OR (integrati*[ti] AND review*[ti]) OR (integrati*[ti] AND overview*[ti]) OR (quantitativ*[ti] AND review*[ti]) OR (quantitativ*[ti] AND overview*[ti]) OR (methodologic*[ti] AND review*[ti]) OR (methodologic* OR overview*[ti]) OR (collaborativ*[ti] AND review*[ti]) OR (collaborativ*[ti] AND overview*[ti]) OR meta-analy*[ti] OR metaanaly*[ti] OR meta-analysis[pt] OR systematic[sb] Limits: Publication Date from 2006	05:33:42	77286
#9	Search #2 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 Limits: Publication Date from 2006	05:33:23	2448
#8	Search #2 OR #6 OR #7 Limits: Publication Date from 2006	05:32:51	754
#7	Search glucose[ti] AND (rt[ti] OR “real time”[ti]) Limits: Publication Date from 2006	05:25:06	68
#6	Search continuous[tiab] AND glucose[tiab] AND monitoring[tiab] Limits: Publication Date from 2006	05:23:02	702
#5	Search continuous[ti] AND glucose[ti] AND monitoring[ti] Limits: Publication Date from 2006	05:22:50	307
#4	Search glucose[tiab] AND (rt[tiab] OR “real time”[tiab]) Limits: Publication Date from 2006	05:21:51	1832
#2	Search glucose[tiab] AND (cgms[tiab] OR cgm[tiab]) Limits: Publication Date from 2006	05:21:09	317
#1	Search Limits: Publication Date from 2006	05:20:06	3350521

Estrategia ISI Web of Knowledge

# 11	148	#10 AND #9
# 10	26,382	Title=(glucose)
# 9	299	#8 OR #7
# 8	281	#6 AND #5
# 7	22	#6 AND #4
# 6	4,250	#3 OR #2 OR #1
# 5	> 100,000	Title=(randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR clinical trial OR random* OR placebo* OR blind OR blinding OR trial* OR outcome* OR random allocation OR double blind method OR single blind method OR clinical trials as topic OR placebos OR outcome assessment OR efficacy OR effectiv* OR outcome* OR prospective OR safety OR security OR cohort* OR cohort studies OR longitudinal studies OR prospective studies OR follow up studies OR comparative study OR multicenter study OR observational OR report* OR versus OR improv* OR case reports)
# 4	45,143	Title=((systemat* AND review*) OR (systemat* AND overview*) OR (integrati* AND review*) OR (integrati* AND overview*) OR (quantitativ* AND review*) OR (quantitativ* AND overview*) OR (methodologic* AND review*) OR (methodologic* OR overview*) OR (collaborativ* AND review*) OR (collaborativ* AND overview*) OR meta-analy* OR metaanaly* OR meta-analysis OR systematic)
# 3	3,347	Topic=(glucose) AND Topic=(cgms OR cgm OR rt OR real time)
# 2	182	Title=(glucose) AND Title=(cgms OR cgm OR rt OR real time)
# 1	1,419	Title=(continuous AND glucose AND monitoring) OR Topic=(continuous AND glucose AND monitoring)

Estrategia Scopus

((TITLE-ABS-KEY(glucose AND (cgms OR cgm)) AND PUBYEAR AFT 2005) OR (TITLE-ABS-KEY(glucose AND (rt OR "real time"))) AND PUBYEAR AFT 2005) OR (TITLE(continuous AND glucose AND monitoring) AND PUBYEAR AFT 2005) OR ((TITLE(continuous AND glucose AND monitoring) OR ABS(continuous AND glucose AND monitoring)) AND PUBYEAR AFT 2005) OR (TITLE(glucose AND (rt OR "real time"))) AND PUBYEAR AFT 2005)) AND ((TITLE((systemat* AND review*) OR (systemat* AND overview*) OR (integrati* AND review*) OR (integrati* AND overview*) OR (quantitativ* AND review*)

OR (quantitativ* AND overview*)) OR TITLE((methodologic* AND review*) OR (methodologic* OR overview*) OR (collaborativ* AND review*) OR (collaborativ* AND overview*) OR meta-analy* OR metaanaly* OR meta-analysis OR systematic)) AND PUBYEAR AFT 2005)

Estrategia Cochrane, Centre for Reviews and Dissemination

TI: glucose AND (cgms OR cgm OR rt OR “real time”) OR AB: glucose AND (cgms OR cgm OR rt OR “real time”)

TI: continuous AND glucose AND monitoring OR AB: continuous AND glucose AND monitoring

Estrategia TRIPDatabase

Búsqueda en título y documento:

glucose AND (cgms OR cgm OR rt OR “real time”)

continuous AND glucose AND monitoring

Estrategia Hayes Inc, Clinical Evidence

continuous glucose monitoring

Anexo 2. Niveles de evidencia SIGN para la clasificación de la evidencia

Nivel de evidencia	Tipo de evidencia
1++	Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ECA con una probabilidad muy baja de sesgo
1+	Metanálisis realizados adecuadamente, revisiones sistemáticas de ECA con una probabilidad baja de sesgo
1–	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ECA con una probabilidad muy alta de sesgo
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o de cohortes. Estudios de casos y controles o de cohortes de alta calidad con una probabilidad de confusión, sesgo o azar muy baja, y una alta probabilidad de que la asociación sea causal
2+	Estudios de casos y controles o de cohortes realizados adecuadamente con una probabilidad baja de confusión, sesgo o azar, y una probabilidad moderada de que la asociación sea causal
2–	Estudios de casos y controles o de cohortes con alto riesgo de confusión, sesgo o azar, y una probabilidad importante de que la asociación sea causal
3	Estudios no analíticos (p. ej., estudios de casos, series de casos)
4	Opinión de expertos, conferencia de consenso

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

Anexo 3. Resultados de los estudios para cada variable de interés, según población, tipo de diabetes, características de los participantes y tratamiento con insulina

A) Control metabólico (CM; niveles de HbA _{1c})					
CM inicial	Administración de insulina	Estudio	Resultado SIGNIFICATIVO	Resultado NO significativo	Calidad/Nivel de evidencia
ADULTOS					
Insuficiente	BICI o IMD (sin diferenciar)	Cosson E, 2009 ⁴²	—	No hubo descensos significativos ni en el grupo control ni en el de intervención	1–
		Tamborlane WV, 2008 ³³	El uso de SMCg-TR a los 6 meses implicó una disminución del 0,5% para los de 25 años o más A las 26 semanas para aquellos con niveles < 7,0%, la frecuencia de participantes sin hipoglucemias graves fue del 30% en el grupo de intervención y del 7% en el control (p = 0,006)	—	1++

CM inicial	Administración de insulina	Estudio	Resultado SIGNIFICATIVO	Resultado NO significativo	Calidad/Nivel de evidencia
	BICI vs. IMD	Bergenstal RM, 2010 ⁴⁰	Diferencia entre el grupo con BICI y el grupo con IMD de -0,6 puntos porcentuales al cabo de 1 año (IC 95%: -0,8 a -0,4; p < 0,001). El número de pacientes que alcanzaron un valor de HbA _{1c} ≤ 7% fueron 57 de 166 (34%) en el grupo con BICI y 19 de 163 (12%) en el grupo IMD (p < 0,001)	—	1++
		Peyrot M, 2009 ⁴⁵	—	Entre SMCG-TR + BICI y autopunción + IMD	1+
		Lee SW, 2007 ⁴⁷	Mejoras significativas desde el inicio en comparación con las 15 semanas, en ambos grupos. La diferencia en el nivel de HbA _{1c} también fue significativa a las 15 semanas. Estas reducciones se produjeron sin mayor incidencia de hipoglucemia grave	—	1-
	IMD	Ryan EA, 2009 ³⁸	—	El nivel de HbA _{1c} no varió mucho a los 3 meses	3
Bueno	BICI	Hirsch IB, 2008 ⁴⁴	—	El uso de SMCG-TR con BICI de manera continua a los 6 meses, en comparación con autopunción con BICI no varió	1+
Todos		Rigla M, 2008 ⁴⁶	El uso intermitente (42% del tiempo) de SMCG-TR junto con un sistema de telemedicina implica una reducción de la HbA _{1c} y una mejora en la estabilidad de la glucosa	—	1-

CM inicial	Administración de insulina	Estudio	Resultado SIGNIFICATIVO	Resultado NO significativo	Calidad/Nivel de evidencia ^a
	BICI o IMD (sin diferenciar)	Garg SK, 2007 ⁴³	A las 13 semanas disminuye significativamente el nivel de HbA _{1c} en el grupo SMCG-TR. Además existen diferencias entre los grupos de comparación a pesar del hecho de que no hubo ningún cambio en la dosis de insulina. El número de sujetos que consiguió valores de HbA _{1c} del 7,5% fue mayor en el grupo SMCG-TR a las 12 semanas	—	1-
			Mejoras en el control metabólico con CHMG no se asociaron con un aumento de hipoglucemia		
POBLACIÓN PEDIÁTRICA					
Bueno	BICI	Hirsch IB, 2008 ⁴⁴	—	El uso de SMCG-TR con BICI de manera continua a los 6 meses, en comparación con autopsunción con BICI no varió	1+
Insuficiente		Kordonouri O, 2010 ³⁴	Los pacientes con un uso regular del sensor (≥ 1 sensor/semana) tuvieron una disminución significativa de la HbA _{1c} en comparación con el grupo combinado de pacientes sin o con uso bajo de sensores (< 1 sensor/semana)	Aunque el nivel de HbA _{1c} disminuyó en los dos grupos de comparación, no existieron diferencias entre el inicio y las 52 semanas, ni de todo el grupo ni según grupos de edad	1++
	BICI vs. IMD	Bergental, RM 2010 ⁴⁰	Diferencia entre grupos a favor de la BICI de -0,5 puntos porcentuales (IC 95%: -0,8 a -0,2; $p < 0,001$), con ajuste para el modelo estadístico	Los pacientes que alcanzaron un valor de HbA _{1c} $\leq 7\%$ fueron 10 de 78 (13%) en el grupo BICI y 4 de 78 (5%) en el grupo IMD ($p = 0,15$)	1++

CM inicial	Administración de insulina	Estudio	Resultado SIGNIFICATIVO	Resultado NO significativo	Calidad/Nivel de evidencia
	BICI o IMD (sin diferenciar)	Tamborlane WW, 2008 ³³	—	No hay diferencias a los 6 meses para los de edad entre 8 y 14 años	1++
	IMD (con glargina)	Weinzimer S, 2008 ⁴⁸	Disminución del nivel de HbA _{1c} a los 3 meses de uso continuo de SMCG-TR en todos los sujetos. Mayor disminución en los pacientes con HbA _{1c} inicial > 7,5%	No hay diferencias a los 6 meses para los de edad entre 15 y 24 años	3
POBLACIÓN MIXTA ADULTA Y PEDIÁTRICA					
Bueno	BICI o IMD (sin diferenciar)	JDRF, 2009 ³⁵	Existen diferencias en el grupo con SMCG-TR de tratamiento en el nivel medio de HbA _{1c} a las 26 semanas, aunque la disminución en el grupo de intervención fue mínima	—	1++
			En comparación con el grupo control, más sujetos del grupo con SMCG-TR mejoraron en $\geq 0,3\%$ de HbA _{1c} , menos empeoraron en HbA _{1c} $\geq 0,3\%$, y más tenían un nivel de HbA _{1c} < 7,0% a las 26 semanas	—	
			Más sujetos en el grupo CGM que en el grupo control tuvieron una reducción de HbA _{1c} $\geq 0,3\%$ sin experimentar una hipoglucemia grave	—	

CM inicial	Administración de insulina	Estudio	Resultado SIGNIFICATIVO	Resultado NO significativo	Calidad/Nivel de evidencia
Insuficiente	BICI	O'Connell MA, 2009 ³⁸	El uso de SMCG-TR con BICI de manera continua al cabo de 3 meses, en comparación de autopunción con BICI	—	1+
		Raccach D, 2009 ⁴¹	Entre los pacientes que completaron el protocolo, la reducción de la HbA _{1c} fue significativamente mayor en el grupo con el sistema integrado	—	1+
	BICI vs. IMD	Bergental, RM 2010 ⁴⁰	La diferencia a favor del grupo con BICI fue de -0,6 puntos porcentuales. Más pacientes en el grupo BICI alcanzaron HbA _{1c} ≤ 7%	—	1++
	BICI o IMD (sin diferenciar)	Deiss D, 2006 ⁴⁹	El uso de SMCG-TR de manera continua al cabo de 1 mes y de 3 meses, en comparación de autopunción. Reducción del nivel de HbA _{1c} del 0,6%	El uso de SMCG-TR de forma discontinua (cada 2 semanas) vs. de manera continua o de autopunción	1++

^a La calidad se refiere en relación con la variable estudiada, que puede ser diferente que la del conjunto del artículo.
CM: control metabólico (HbA_{1c}); SMCG-TR: sistema de monitorización continuo de glucosa en tiempo real; DM1: diabetes mellitus tipo 1; BICI: bomba de infusión subcutánea continua de insulina; IMD: inyecciones múltiples diarias; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

B) Frecuencia y duración de hipoglucemias e hiperglucemias							
CM inicial	Administración de insulina	Estudio	HIPOGLUCEMIA		HIPERGLUCEMIA		Calidad/ Nivel de evidencia
			Resultado SIGNIFICATIVO	Resultado NO significativo	Resultado SIGNIFICATIVO	Resultado NO significativo	
ADULTOS							
Insuficiente	BICI vs. IMD	Bergental, RM 2010 ⁴⁰	—	El área bajo la curva AUC que se calculó a partir de vigilancia continua de la glucosa fue similar en los dos grupos al año (AUC 70 y AUC 50)	El área bajo la curva que se calculó a partir de vigilancia continua de la glucosa fue significativamente menor en el grupo con BICI (AUC 180 y AUC 250)	—	1++
			—	No diferencias en la duración entre el uso a corto tiempo de SMCg-TR y autoperforación	No diferencias en la duración entre el uso a corto tiempo de SMCg-TR y autoperforación	—	1+
			Frecuencia a los 3 meses	Frecuencia a los 6 meses	Frecuencia a los 3 meses	—	3
	BICI o IMD (sin diferenciar)	Tamborlane WW, 2008 ³⁹	—	—	Media de minutos/día a los 6 meses	—	1++

CM inicial	Administración de insulina	Estudio	HIPOGLUCEMIA		HIPERGLUCEMIA		Calidad/ Nivel de evidencia
			Resultado SIGNIFICATIVO	Resultado NO significativo	Resultado SIGNIFICATIVO	Resultado NO significativo	
POBLACIÓN PEDIÁTRICA							
Insuficiente	BICI vs. IMD	Bergental, RM 2010 ⁴⁰	—	El área bajo la curva AUC que se calculó a partir de vigilancia continua de la glucosa fue similar en los dos grupos al año (AUC 70 y AUC 50)	El área bajo la curva que se calculó a partir de vigilancia continua de la glucosa fue significativamente menor en el grupo con BICI (AUC 180 y AUC 250)	—	1++
			—	—	—	No diferencias en la media de minutos por día en el grupo de 8-14 años, ni en el de 15-24 años	1++
	BICI o IMD (sin diferenciar)	Tamborlane WW, 2008 ³⁹	—	—	—	—	—

CM inicial	Administración de insulina	Estudio	HIPOGLUCEMIA		HIPERGLUCEMIA		Calidad/ Nivel de evidencia
			Resultado SIGNIFICATIVO	Resultado NO significativo	Resultado SIGNIFICATIVO	Resultado NO significativo	
Todos	IMD (con glargina)	Weinzimer S, 2008 ⁴⁸	—	No hay diferencia en la frecuencia de hipoglucemias ni tampoco en el área total por debajo de 70 mg/dl; que refleja tanto el porcentaje como la gravedad de los valores de glucosa en el rango de hipoglucemia	—	No hay diferencia en la frecuencia de hiperglucemias ni tampoco en el área total por encima de 180 mg/dl; que refleja tanto el porcentaje como la gravedad de los valores de glucosa en el rango de hiperglucemia	3
POBLACIÓN MIXTA ADULTOS y PEDIÁTRICA							
Insuficiente	BICI vs. IMD	Bergental RM, 2010 ⁴⁰	—	El área bajo la curva (AUC) que se calculó a partir de vigilancia continua de la glucosa fue similar en los dos grupos al año (AUC 70 y AUC 50)	El AUC que se calculó a partir de vigilancia continua de la glucosa fue significativamente menor en el grupo con BICI (AUC 180 y AUC 250)	—	1++

CM inicial	Administración de insulina	Estudio	HIPOGLUCEMIA		HIPERGLUCEMIA		Calidad/ Nivel de evidencia
			Resultado SIGNIFICATIVO	Resultado NO significativo	Resultado SIGNIFICATIVO	Resultado NO significativo	
	BICI	Raccach D, 2009 ⁴¹	—	No se encontraron diferencias significativas en relación a la duración de la hiperglucemia y al AUC en el grupo que cumplió el protocolo	Diferencias significativas en relación a la duración de la hiperglucemia y al AUC en los participantes que cumplieron el protocolo	—	1+
Bueno	BICI o IMD (sin diferenciar)	JDRF, 2009 ³⁵	Existen diferencias en la duración en < 70 mg/dl, < 60 mg/dl, < 50 mg/dl y en el área por debajo de AUC-70	—	—	—	1++
	BICI	O'Connell MA, 2009 ³⁶	—	No hay diferencia en el porcentaje de tiempo en hipoglucemia a los 3 meses, ajustando por datos basales	No hay diferencia en el porcentaje de tiempo en hipoglucemia a los 3 meses, ajustando por datos basales	No hay diferencia en el porcentaje de tiempo en hipoglucemia a los 3 meses, ajustando por datos basales	1+

CM inicial	Administración de insulina	Estudio	HIPOGLUCEMIA		HIPERGLUCEMIA		Calidad/ Nivel de evidencia ^a
			Resultado SIGNIFICATIVO	Resultado NO significativo	Resultado SIGNIFICATIVO	Resultado NO significativo	
		Hirsch IB, 2008 ⁴⁴	No hay cambio en la curva AUC en el grupo con SMCG-TR a los 6 meses y sí un aumento en el grupo control	—	—	No hay diferencias entre grupos en la curva AUC a los 6 meses	1+

^a La calidad se refiere en relación con la variable estudiada, que puede ser diferente que la del conjunto del artículo.
CM: control metabólico (HbA_{1c}); SMCG-TR: sistema de monitorización continuo de glucosa en tiempo real; BIC: bomba de infusión subcutánea continua de insulina;
IMD: inyecciones múltiples diarias.

C) Seguridad y Aceptación	
Estudio	Seguridad y Aceptación
Kordonourí O, 2010 ³⁴	No se registró ningún episodio de hipoglucemia grave en los pacientes con BICI y SMCg-TR en comparación con 4 episodios en pacientes con bomba de insulina y autopunción (p = 0,046) Según el cuestionario WHO-5, el cuidador principal tenía en promedio el diagnóstico clínico de depresión al inicio del estudio. Se alcanzaron valores normales a los 6 meses y también se mantuvo normal después de 1 año Las CVRS de los niños mostraron puntuaciones significativamente más bajas en comparación con los estándares europeos para las dimensiones de apoyo físico, psicológico, social, y la escuela al inicio del estudio. Estos valores se normalizaron a los 6 y 12 meses, sin diferencias entre los grupos de intervención y control
Bergental RM, 2010 ⁴⁰	Las tasas de hipoglucemia severa y cetoacidosis diabética fueron similares en los dos grupos de estudio y en los dos grupos de edad Al año, 5 de los 100 pacientes (5%) con un nivel de hemoglobina glucosilada del 7% o menos tuvieron hipoglucemia severa, en comparación con 33 de 395 pacientes (8%) con un nivel de hemoglobina glucosilada superior al 7% (p = 0,12). No se produjeron reacciones graves de hipoglucemia en los grupos de estudio entre los niños que tenían un nivel de hemoglobina glucosilada del 7% o menos al cabo del año
JDRF, 2009 ³⁵	Hubo 2 ingresos hospitalarios en el grupo de BICI por celulitis relacionada con infecciones en el sitio de inserción y una muerte por paro cardíaco repentino en un paciente en el grupo de IMD que tenía antecedentes de enfermedad cardiovascular 7 sujetos (10%) del grupo SMCg-TR y 7 (11%) del grupo control tuvieron al menos una hipoglucemia severa sin diferencias significativas entre los grupos. Del mismo modo, no hubo diferencias significativas al comparar la tasa de incidencia de episodios de hipoglucemia grave entre los grupos
Raccach D, 2009 ⁴¹	No se produjeron reacciones adversas graves atribuibles a las intervenciones de estudio En el grupo del sistema integrado SMCg-TR se reportaron dos episodios de cetoacidosis cuando los pacientes no reaccionaron a las alarmas hiperglucémicas del dispositivo. Además, también ocurrió un episodio de hipoglucemia severa con pérdida de conciencia. En este caso, el dispositivo fue mal calibrado En el grupo con BICI ocurrieron tres episodios de cetoacidosis

Estudio	Seguridad y Aceptación
	La tasa de cetoadicidosis global fue del 3,2 por 100 pacientes-año y la tasa global de hipoglucemia severa fue de 0,64 por 100 pacientes-año
O'Connell MA, 2009 ³⁶	No se reportaron episodios de hipoglucemia grave o de cetoadicidosis, sólo un participante tuvo que ser hospitalizado por depresión Se encontraron con algún problema mecánico
Logtenberg SJ, 2009 ³⁷	Los pacientes no informaron de efectos adversos graves durante cada fase del estudio. Hubo un informe de enrojecimiento de la piel, y 2 pacientes reportaron picor. Hubo un hematoma horas después de la inserción del sensor, que alcanzó un diámetro máximo aproximado de 5 a 10 cm (informe del paciente), y no se requirieron nuevas actuaciones. Ninguno de estos informes implicó la finalización del estudio o la sustitución del sensor
	La puntuación (rango 0-100) de los cuestionarios de aceptación fue: [Media (DS)] de 75,0 (13,5), 67,2 (20,3), 60,6 (14,4), 52,8 (19,6), 70,8 (14,0) y 59,7 (20,8) para confort, funcionamiento de los sensores, alarmas, regulación de la glucosa, uso del sensor y evaluación general, respectivamente
	El 83% de los pacientes recomendaría el uso del SMCG-TR a otros pacientes con diabetes, aunque el 80% lo haría de manera intermitente en lugar de uso continuo
Peyrot M, 2009 ⁴⁵	Hubo 3 casos de hipoglucemia severa y un incidente de cetoadicidosis diabética, todos en el grupo de control El dispositivo de BICI se consideró superior a las IMD en la mayoría de los cuestionarios, incluso la satisfacción con el tratamiento, así como los cuestionarios de CVFS, incluyendo la carga social y las preocupaciones relacionadas con la diabetes. No se encontró ninguna ventaja en los cuestionarios de interferencia en las actividades diarias y de bienestar psicológico
Ryan EA, 2009 ³⁸	El índice general de satisfacción es favorable para el tratamiento integrado de SMCG-TR y BICI en comparación con la autopunción e IMD Los participantes se sentían seguros en cuanto a la hipoglucemia. Al final del estudio, 13 de los 16 participantes decidieron continuar llevando el SMCG-TR
Tamborlane WJ, 2008 ³⁹	En todos los grupos de edad, desde 5 hasta 10% de los pacientes tuvieron al menos un caso grave de hipoglucemia, sin diferencias significativas entre SMCG-TR y autopunción

Estudio	Seguridad y Aceptación
	Un paciente del grupo de seguimiento continuo tuvo 6 episodios de hipoglucemia severa relacionada con convulsiones o coma en un periodo que no utilizaba insulina de acción prolongada, en 4 de estos informó que no había utilizado la insulina de acción corta en el momento del episodio
Hirsch IB, 2008 ⁴⁴	Se reportaron 5 casos de hipoglucemia severa posiblemente relacionados con el uso del SMCG-TR
	Un paciente reportó absceso en la piel en el lugar de inserción de la BICI
Weinzimer S, 2008 ⁴⁶	Un paciente del grupo con SMCG-TR sufrió una cetoacidosis
	Tanto los chicos como los padres reportaron una mayor satisfacción general con el SMCG-TR
	Las puntuaciones de los cuestionarios <i>Fear of Hypoglycemia Survey</i> y <i>PedsQL</i> a las 13 semanas no variaron, aunque en el cuestionario de satisfacción CGM-SAT, tanto los padres como los chicos estuvieron de acuerdo en que el sensor «me hace sentir más seguro sabiendo que voy a ser avisado de bajos niveles de azúcar antes de que suceda»
Garg SK, 2007 ⁴³	Ningún sujeto tuvo hipoglucemia severa ni necesidad de glucagón o visita a urgencias
Lee SW, 2007 ⁴⁷	Hubo dos efectos adversos graves en un mismo paciente del grupo control. El primero fue una cetoacidosis diabética asociada a un dolor torácico atípico, y el segundo estaba relacionado con una intoxicación alimentaria, que dio lugar a una diabetes no controlada y a hipoglucemia
Deiss D, 2006 ⁴⁹	Cada uno de los brazos 1 y 2 (SMCG-TR continuo o intermitente) tuvo una hipoglucemia severa. El paciente en el brazo 2 no estaba usando el dispositivo en el momento de tenerla. El evento ocurrió a pesar de la confirmación del valor de autopunción baja y la ingesta de hidratos de carbono correctivos
CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; DS: desviación estándar; IMD: inyecciones múltiples diarias; BICI: bomba de infusión subcutánea continua de insulina; SMCG-TR: sistema de monitorización continuo de glucosa en tiempo real.	

Anexo 4. Características de los estudios con SMCg-TR, según tipo de población

Referencia, diseño, calidad y limitaciones	Criterios de selección de los participantes	Participantes, intervención y seguimiento	Variables de resultado
<p>Kordonouri O, 2010³⁴ Alemania Ensayo controlado aleatorizado, paralelo, prospectivo Calidad/Nivel de evidencia: 1++ <u>Limitaciones:</u> Se desconocen las causas del abandono. No se indica la generación de aleatorización. Financiado por Medtronic. No hay definición clara de los sujetos incluidos con control glucémico insuficiente. El análisis del uso de los sensores sólo se pudo realizar para 55 pacientes. El objetivo principal del estudio es la comparación del sistema integrado SMCg-TR + BICI con el sistema de bomba y autopunción</p>	<p><u>Inclusión:</u> Niños y adolescentes de 1 a 16 años, con diagnóstico de DM1 a las 4 semanas antes de entrar en el estudio <u>Exclusión:</u> No informado</p>	<p>N = 154 <u>Grupos de comparación:</u> SMCG-TR + BICI Autopunción + BICI <u>Intervención y seguimiento:</u> Las visitas se realizaron al inicio del estudio y a las 6, 26 y 52 semanas (\pm 1 semana). Antes de las visitas en las semanas 6 y 52, el grupo control utilizó un SMCg-TR ciego durante 6 días. En cada visita, los datos de la BICI se descargaron en forma ciega. Al inicio del estudio y a las 24 y 52 semanas, los niños de 8-18 años y el cuidador principal completaron los cuestionarios DISABKIDS, KIDSCREEN-27 y WHO-5 para evaluar la CVRS. Seguimiento: 6, 26 y 52 semanas</p>	<p><u>Principales:</u> HbA_{1c} <u>Secundarias:</u> Péptido C en ayunas Variabilidad de la glucemia CVRS Uso de los sensores Efectos adversos</p>

Referencia, diseño, calidad y limitaciones	Criterios de selección de los participantes	Participantes, intervención y seguimiento	Variables de resultado
<p>Bergensdal RM, 2010⁴⁰ EE UU</p> <p>Ensayo controlado aleatorizado, paralelo, prospectivo</p> <p>Calidad/Nivel de evidencia: 1++</p> <p><u>Limitaciones:</u></p> <p>Se desconocen las causas del abandono ni si existen diferencias con el grupo analizado (42 pérdidas de seguimiento).</p> <p>Las características basales fueron similares en los dos grupos de estudio, excepto para el peso y la condición de estudiante en los pacientes adultos.</p> <p>Financiado por Medtronic.</p> <p>El objetivo principal del estudio es la comparación del sistema integrado SMCG-TR + BICI con la terapia IMD</p>	<p><u>Inclusión:</u></p> <p>Pacientes con DM1 y edades entre 7 y 70 años, con terapia IMD durante los últimos 3 meses, con niveles de HbA_{1c} entre el 7,4 y el 9,5%, y habían estado bajo el cuidado del investigador principal o un médico de referencia durante al menos 6 meses</p> <p><u>Exclusión:</u></p> <p>Uso de terapia con BICI en los últimos 3 años.</p> <p>Historia de por lo menos dos episodios de hipoglucemia severa en el año anterior.</p> <p>Uso de un tratamiento farmacológico para la diabetes no insulino dependiente en los últimos 3 meses.</p> <p>Embarazo o la intención de quedarse embarazada</p>	<p>N = 485 (329: ≥ 19 años + 156: 7-18 años)</p> <p>Grupos de comparación: SMCG-TR + BICI integrado Autopunción (SMCG-TR ciego) + IMD</p> <p><u>Intervención y seguimiento:</u></p> <p>Los valores de los sensores de glucosa se recogieron al inicio del estudio, a los 6 meses y al año en los dos grupos de estudio.</p> <p>Todos los pacientes fueron atendidos 3, 6, 9 y 12 meses después de la aleatorización.</p> <p>En las visitas a la clínica, los datos de glucosa fueron revisados, y se el tratamiento ajustado, y se recogieron la HbA_{1c} y los episodios adversos. La hipoglucemia severa se definió como un episodio que requirió asistencia y que fue confirmada por valores de glucosa en sangre de menos de 50 mg/dl (2,8 mmol/l) o una recuperación con la restauración de la glucosa plasmática.</p> <p>Seguimiento: 6 meses</p>	<p><u>Principales:</u></p> <p>Cambio entre el inicio y 1 año de la HbA_{1c}</p> <p><u>Secundarias:</u></p> <p>Niveles de hipoglucemia severa Variabilidad de la glucemia CVRS</p> <p>Uso de los sensores Efectos adversos</p>

Referencia, diseño, calidad y limitaciones	Criterios de selección de los participantes	Participantes, intervención y seguimiento	Variables de resultado
<p>JDRF [et al.], 2009³⁵ EE UU</p> <p>Ensayo controlado aleatorizado, paralelo, prospectivo</p> <p>Calidad/Nivel de evidencia: 1++</p> <p><u>Limitaciones:</u> Se desconocen las causas del abandono y sus diferencias (2 al grupo control y 1 al de intervención)</p>	<p><u>Inclusión:</u> Niños y adultos mayores de 8 años, diagnosticados con DM1 al menos 1 año antes de la aleatorización, con tratamiento intensivo de insulina (BICI o un mínimo de 3 IMD), y nivel de HbA_{1c} < 7,0 %</p> <p><u>Exclusión:</u> No informado</p>	<p>N = 129 (67 mayores de 25 años, 33 de 18-24 y 29 menores de 18)</p> <p><u>Grupos de comparación:</u> SMCG-TR Autopunción</p> <p><u>Intervención y seguimiento:</u> Los sujetos de ambos grupos disponían de instrucciones escritas para hacer los ajustes en tiempo real de la dosis de insulina y sobre cómo utilizar el programa de ordenador para una revisión retrospectiva de los datos de la glucosa. Ambos grupos se visitaron a las 1, 4, 8, 13, 19 y 26 semanas (\pm 1 semana), para revisar los datos de la glucosa y ajustar la gestión de la diabetes.</p> <p>Seguimiento: 6 meses</p>	<p><u>Principales:</u> Cambio en las veces por día, con valores de glucosa \leq 70 mg/dl</p> <p><u>Secundarias:</u> HbA_{1c} Efectos adversos (hipoglucemia grave, hiperglucemia como resultado de cetoacidosis, eventos inesperados relacionados con el estudio o el dispositivo y acontecimientos adversos graves independientemente de la causa)</p>

Referencia, diseño, calidad y limitaciones	Criterios de selección de los participantes		Variables de resultado
<p>Raccach D, 2009⁴¹ Francia</p> <p>Ensayo controlado aleatorizado, paralelo, prospectivo</p> <p>Calidad/Nivel de evidencia: 1+</p> <p><u>Limitaciones:</u></p> <p>Pérdidas de seguimiento después de la aleatorización.</p> <p>No separación de los datos entre adolescentes y adultos.</p> <p>No se indica la generación de aleatorización.</p> <p>Financiado por Medtronic.</p> <p>El objetivo principal del estudio fue determinar si el inicio de la terapia con BICI en pacientes con $HbA_{1c} \geq 8\%$, tratados con IMD, puede resultar en un mejor control metabólico después de 24 semanas de uso con un sistema integrado con SMCG-TR o con el uso de la BICI</p>	<p><u>Inclusión:</u></p> <p>Adultos y chicos de edades entre 2 y 65 años, con DM1 diagnosticados desde como mínimo 12 meses, con seguimiento por el investigador por lo menos durante 3 meses, con nivel de $HbA_{1c} \geq 8\%$ y tratamiento con IMD con análogos de insulina de acción rápida durante las comidas</p> <p><u>Exclusión:</u></p> <p>No informado</p>	<p>N = 115 (91 que cumplen el protocolo)</p> <p>Grupos de comparación: SMCG-TR + ISCI Autopunción + ISCI</p> <p><u>Intervención y seguimiento:</u></p> <p>Al inicio del estudio, se inició la terapia con BICI en ambos grupos. Todos los pacientes siguieron utilizando la autopunción para obtener al menos 3 lecturas diarias. Los pacientes en el grupo con SMCG-TR fueron obligados a utilizar los sensores de glucosa al menos un 70% del tiempo, a cambiar los sensores cada 3 días, y se les instruyó sobre las respuestas apropiadas según la información del SMCG-TR. Una lectura realizada con autopunción sirvió como referencia para las decisiones terapéuticas. Después de 3 meses de terapia con BICI las pautas de tratamiento fueron ajustadas según fuera necesario</p>	<p><u>Principales:</u></p> <p>Cambio del nivel de HbA_{1c} a los 6 meses</p> <p><u>Secundarias:</u></p> <p>Promedio de cambio de glucosa</p> <p>Niveles de hiperglucemia (> 190 mg/dl) e hipoglucemia (< 70 mg/dl)</p> <p>Uso diario de insulina</p> <p>Efectos adversos</p>

Referencia, diseño, calidad y limitaciones	Criterios de selección de los participantes	Participantes, intervención y seguimiento	Variables de resultado
<p>O'Connell MA [et al.], 2009³⁶ Australia</p> <p>Ensayo controlado aleatorizado, paralelo, prospectivo</p> <p>Calidad/Nivel de evidencia: 1+</p> <p><u>Limitaciones:</u></p> <p>Pérdidas de seguimiento después de la aleatorización, todas de adolescentes.</p> <p>Se excluyeron del estudio individuos con pobre control de la diabetes. Financiado por Medtronic</p>	<p><u>Inclusión:</u></p> <p>Adultos y adolescentes de 13 a 40 años, con DM1 desde al menos un año, uso de BICI, niveles de HbA_{1c} ≤ 8,5%, que puedan hacer de manera fiable autopunciones como mínimo 4 veces al día, y acceso a Internet</p> <p><u>Exclusión:</u></p> <p>Individuos con problemas médicos coexistentes que puedan interferir con la capacidad de utilizar el SMCG-TR (p. ej., problemas de visión), con enfermedades coexistentes que puedan predisponer hipoglucemia (p. ej., insuficiencia suprarrenal) o antecedentes de hipoglucemia grave durante el uso de la terapia con bomba de insulina</p>	<p>N = 55</p> <p>Grupos de comparación: SMCG-TR + BICI (26) Autopunción + BICI (29)</p> <p><u>Intervención y seguimiento:</u></p> <p>Los participantes en el grupo de intervención recibieron formación sobre cómo utilizar el sistema integrado de SMCG-TR + BICI. Las alarmas por hipoglucemia e hiperglucemia fueron por niveles de glucosa < 4,5 y > 12,0 mmol/l, respectivamente. Los datos se descargaban cada 2 semanas.</p> <p>Los participantes del grupo control continuaron su terapia habitual con la autopunción y con BICI.</p> <p>Seguimiento: 3 meses</p>	<p><u>Principales:</u></p> <p>Porcentaje de tiempo en euglucemia (4-10 mmol/l)</p> <p><u>Secundarias:</u></p> <p>Diferencias en el nivel de HbA_{1c}</p> <p>Porcentaje de tiempo en hipoglucemia (≤ 3,9 mmol/l) e hiperglucemia (≥ 10,1 mmol/l)</p> <p>Variabilidad glicémica durante el día (CONGO)</p> <p>Efectos adversos</p>

Referencia, diseño, calidad y limitaciones	Criterios de selección de los participantes	Participantes, intervención y seguimiento	Variables de resultado
<p>Cosson E [et al.], 2009⁴² Francia</p> <p>Ensayo controlado aleatorizado, paralelo, prospectivo</p> <p>Calidad/Nivel de evidencia: 1–</p> <p><u>Limitaciones:</u></p> <p>Tamaño muestral muy pequeño (9), insuficiente poder estadístico. Corta duración de seguimiento. No calculan el tamaño muestral. No se indica análisis por intención de tratar. Las variables secundarias están analizadas conjuntamente para DM1 y DM2. Un 37% de los pacientes no completaron el estudio y un 25% del grupo control no finalizó los datos de 48 h (DM1 y DM2 incluidos). Financiado por el fabricante</p>	<p><u>Inclusión:</u></p> <p>Pacientes con DM1, con edades de 18 a 70 años, tratados con BICI o al menos 3 IMD de insulina, y comprobación con autopunción al menos 3 veces/día, niveles de HbA_{1c} entre el 8,0 y el 10,5%, seguimiento de rutina (de dos a cuatro visitas) en el centro durante al menos 1 año, y ninguna experiencia anterior con SMCG-TR</p> <p><u>Exclusión:</u></p> <p>Embarazo, enfermedad aguda que implique un control glucémico pobre, retinopatía proliferativa o insuficiencia renal</p>	<p>N = 9</p> <p><u>Grupos de comparación:</u></p> <p>SMCG-TR</p> <p>Autopunción</p> <p><u>Intervención y seguimiento:</u></p> <p>Los pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo SMCG-TR, donde los datos eran conocidos tanto por el médico como por el paciente, o al grupo control, donde los datos del SMCG-TR estaban ocultos tanto al médico como al paciente.</p> <p>Cada paciente fue evaluado por un médico que hizo recomendaciones sobre dieta, actividad física, dosis de drogas y horas de administración, de acuerdo con su propia experiencia y los protocolos de rutina utilizados en su hospital. Estas recomendaciones se basaron en los datos de SMCG-TR para el grupo de intervención y en los datos de autopunción para el grupo control.</p> <p>Seguimiento: 3 meses</p>	<p><u>Principales:</u></p> <p>Cambio en los niveles de HbA_{1c} después de 3 meses</p> <p><u>Secundarias:</u></p> <p>Control de glucosa intersticial (promedio, mínimo, máximo, y porcentaje de tiempo en < 70 mg/dl, 70-150 mg/dl y > 150 mg/dl)</p> <p>Variabilidad de la glucosa</p> <p>Tiempo en hipoglucemia (por debajo de 50 mg/dl)</p> <p>Tolerabilidad y aceptabilidad del Glucoday</p>

Referencia, diseño, calidad y limitaciones	Criterios de selección de los participantes	Participantes, intervención y seguimiento	Variables de resultado
<p>Logtenberg SJ [et al.], 2009³⁷ Países Bajos</p> <p>Ensayo controlado aleatorizado, cruzado, prospectivo</p> <p>Calidad/Nivel de evidencia: 1+</p> <p><u>Limitaciones:</u></p> <p>Grupos inicialmente ligeramente diferentes.</p> <p>Resultados no deberían estar influenciados por el no ciego.</p> <p>Ninguna pérdida de seguimiento.</p> <p>Tamaño muestral pequeño (12)</p> <p>Duración del estudio corta (< 1 mes)</p>	<p><u>Inclusión:</u></p> <p>Adultos > 18 años, con DM1, y control glucémico inadecuado ($HbA_{1c} \geq 7,5\%$ y/o 5 o más incidentes de hipoglucemia a la semana-medida con autopunción por debajo de 72 mg/dl; tratados con BIC)</p> <p><u>Exclusión:</u></p> <p>Imposibilidad de obtener el consentimiento informado, no tener un manejo adecuado de dispositivo (por ejemplo, discapacidad auditiva o visual), alergia conocida al sensor (o partes), embarazo o previsión de estarlo a corto plazo</p>	<p>N = 12</p> <p><u>Grupos de comparación:</u></p> <p>SMCG-TR (6)</p> <p>Autopunción (6)</p> <p><u>Intervención y seguimiento:</u></p> <p>Consta de 4 fases, la basal de 3 días, la 1ª fase, el cruce (1 semana) y la 2ª fase. Las dos fases son de 6 días y es cuando llevan el SMCG-TR aleatorizado en ciego o abierto.</p> <p>Todos los pacientes se midieron con autopunción 4 veces/día (en ayunas, antes de las comidas y antes de dormir) y 7 veces/día cada 3 días (en ayunas, antes y después de las comidas y antes de dormir).</p> <p>Seguimiento < 1 mes</p>	<p><u>Principales:</u></p> <p>Porcentaje de tiempo en euglucemia (71-180 mg/dl)</p> <p>Porcentaje de tiempo en hipoglucemia (< 70 mg/dl) e hiperglucemia (> 180 mg/dl)</p> <p>Incidencia de efectos adversos</p> <p><u>Secundarias:</u></p> <p>Satisfacción del paciente (<i>User Acceptance Qs</i>)</p> <p>Correlación entre las medidas del SMCG-TR y la autopunción</p>

Referencia, diseño, calidad y limitaciones	Criterios de selección de los participantes	Participantes, intervención y seguimiento	Variables de resultado
<p>Peyrot M [et al.], 2009⁴⁵ EE.UU</p> <p>Ensayo controlado aleatorizado, paralelo, prospectivo</p> <p>Calidad/Nivel de evidencia: 1+</p> <p><u>Limitaciones:</u></p> <p>Tamaño muestral pequeño.</p> <p>No se indica la generación de aleatorización ni la ocultación.</p> <p>Se desconocen las causas del abandono.</p> <p>Duración del estudio corta (16 semanas).</p> <p>Financiado por Medtronic.</p> <p>No se indica análisis por intención de tratar.</p> <p>No calculan el tamaño muestral</p>	<p><u>Inclusión:</u></p> <p>Adultos con DM1 con control subóptimo (media de HbA_{1c} = 8,6%), que no hayan utilizado bomba de insulina</p> <p><u>Exclusión:</u></p> <p>No informado</p>	<p>N = 28</p> <p><u>Grupos de comparación:</u></p> <p>SMCG-TR + BICI (14)</p> <p>Autopunción + IMD (14)</p> <p><u>Intervención y seguimiento:</u></p> <p>En los dos brazos todos los ajustes de insulina se hicieron según los resultados de autopunción.</p> <p>Seguimiento durante 16 semanas</p>	<p><u>Principales:</u></p> <p>HbA_{1c}</p> <p><u>Secundarias:</u></p> <p>Seguridad</p> <p><i>Acceptance Questionnaire (UAQ)</i></p> <p>Peso al inicio y al final del estudio (EOS)</p> <p><i>Insulin Delivery System Rating Questionnaire (IDSRQ).</i></p> <p><i>BG Monitoring System Rating Questionnaire (BGMSRQ)</i></p>

Referencia, diseño, calidad y limitaciones	Criterios de selección de los participantes	Participantes, intervención y seguimiento	Variables de resultado
<p>Ryan EA [et al.], 2009⁸⁸ Canadá Estudio de antes y después Calidad/Nivel de evidencia: 3 <u>Limitaciones:</u> Tamaño muestral pequeño. No aleatorizado</p>	<p><u>Inclusión:</u> DM1 confirmado e HYPO-score > 423 y un episodio de hipoglucemia grave durante el último año y tratados con IMD <u>Exclusión:</u> No informado</p>	<p>N = 16 <u>Grupos de comparación:</u> Autopunción inicial (16) SMCg-TR final (16 a los 3 meses - 12 a los 6 meses) <u>Intervención y seguimiento:</u> Se compara los datos iniciados con autopunción con los datos a los 3 meses de utilizar SMCg-TR medido de manera continua y a los 3 meses siguientes de manera discontinua. Durante el mes inicial se realizaron un mínimo de 4 pruebas de autopunción y se registraron los síntomas y las hipoglucemias (< 3,0 mmol/l), para confirmar el HYPO-score. Las primeras 4 semanas se consideraron de autoaprendizaje para la utilización del SMCg-TR. Después de este mes se hicieron los reajustes de insulina. El tercer mes se consideró el de estudio y se extrajeron los datos comparativos. Doce de los pacientes continuaron utilizando el SMCg-TR durante 3 meses más de manera discontinua</p>	<p><u>Principales:</u> HYPO-score (valorado con la historia de hipoglucemias graves durante el año anterior, más las hipoglucemias < 3,0 mmol/l de las últimas 4 semanas) Número de hipoglucemias <u>Secundarias:</u> HbA_{1c} Aceptación</p>

Referencia, diseño, calidad y limitaciones	Criterios de selección de los participantes	Participantes, intervención y seguimiento	Variables de resultado
<p>Rigla M [et al.], 2008⁴⁶ España</p> <p>Ensayo controlado aleatorizado, cruzado, prospectivo</p> <p>Calidad/Nivel de evidencia: 1 –</p> <p><u>Limitaciones:</u></p> <p>Tamaño muestral pequeño.</p> <p>No se indica la generación de aleatorización ni la ocultación.</p> <p>Corta duración de seguimiento (14 semanas).</p> <p>No se indica análisis por intención de tratar.</p> <p>No calculan el tamaño muestral</p>	<p><u>Inclusión:</u></p> <p>Adultos con DM1 de 21 a 62 años y duración de la diabetes de 3 a 52 años y usuarios previos de bomba de insulina entre 1-7 años</p> <p><u>Exclusión:</u></p> <p>No informado</p>	<p>N = 10</p> <p><u>Grupos de comparación:</u></p> <p>SMCG-TR (5)</p> <p>Autopunción (5)</p> <p><u>Intervención y seguimiento:</u></p> <p>Los pacientes utilizaron el sistema de telemedicina DIABT a lo largo del estudio, y el SMCG-TR durante 3 días/semana como intervención o como ciego.</p> <p>Las fases duraban 4 semanas con un período intermedio de cambio de 6 semanas. Tras el envío de los datos por telemedicina, los doctores contestaban en 24 horas.</p> <p>Seguimiento: 14 semanas</p>	<p><u>Principales:</u></p> <p>HbA_{1c}</p>

Referencia, diseño, calidad y limitaciones	Criterios de selección de los participantes	Participantes, intervención y seguimiento	Variables de resultado
<p>Tamborlane WV [et al.], 2008⁸⁹ EE UU</p> <p>Ensayo controlado aleatorizado, paralelo, prospectivo</p> <p>Calidad/Nivel de evidencia: 1 ++</p> <p><u>Limitaciones:</u></p> <p>No se indica como se ha hecho la generación de aleatorización ni la ocultación.</p> <p>23 pérdidas de seguimiento de los diferentes grupos.</p> <p>Insuficiente poder estadístico para detectar diferencias entre los grupos con respecto a la hipoglucemia grave.</p> <p>El grupo investigador es consultor de las diferentes casas comerciales</p>	<p><u>Inclusión:</u></p> <p>Niños y adultos mayores de 8 años, diagnosticados con DM1 al menos 1 año antes de la aleatorización, con tratamiento intensivo de insulina (BICI o un mínimo de 3 IMD), y nivel de HbA_{1c} de entre 7,0 y 10,0%, y no haber utilizado un SMOG-TR durante los 6 meses anteriores al estudio</p> <p><u>Exclusión:</u></p> <p>No informado</p>	<p>N = 322 (98: > 25 años, 110: 15-24 años y 114: 8-14 años)</p> <p><u>Grupos de comparación:</u></p> <p>SMOG-TR continuo</p> <p>Autopunción y SMOG-TR-ciego entre los 3 y 6 meses</p> <p><u>Intervención y seguimiento:</u></p> <p>Se midió la HbA_{1c} al inicio, a los 3 meses y a los 6 meses.</p> <p>Los pacientes en el grupo con SMOG-TR tenían instrucciones adicionales para modificar su dosis de insulina y el tratamiento de la hipoglucemia, según la tendencia de la glucosa.</p> <p>Seguimiento: 6 meses</p>	<p><u>Principales:</u></p> <p>HbA_{1c}</p> <p><u>Secundarias:</u></p> <p>Niveles de glucosa</p> <p>Efectos adversos (hipoglucemia grave, hiperglucemia como resultado de cetoacidosis, eventos inesperados relacionados con el estudio o el dispositivo y acontecimientos adversos graves independientemente de la causa)</p>

Referencia, diseño, calidad y limitaciones	Criterios de selección de los participantes	Participantes, intervención y seguimiento	Variables de resultado
<p>Hirsch IB [et al.], 2008⁴⁴ EE UU</p> <p>Ensayo controlado aleatorizado, cruzado, prospectivo</p> <p>Calidad/Nivel de evidencia: 1+</p> <p><u>Limitaciones:</u></p> <p>No se indica la generación de aleatorización ni la ocultación.</p> <p>No se indica análisis por intención de tratar.</p> <p>No calculan el tamaño muestral.</p> <p>Financiado por Medtronic</p>	<p><u>Inclusión:</u></p> <p>Adultos de 12 a 72 años, HbA_{1c} \geq 7,5%, diagnosticados con DM1 desde hace más de 1 año y tratados anteriormente con BICI, al menos durante los 6 meses anteriores</p> <p><u>Exclusión:</u></p> <p>No informado</p>	<p>N = 98</p> <p><u>Grupos de comparación:</u></p> <p>SMCG-TR + BICI (49)</p> <p>Autopunción + BICI (49)</p> <p><u>Intervención y seguimiento:</u></p> <p>Los datos basales y finales (26 semanas) se recogieron con datos recogidos por SMCG-TR durante 10 días. Los participantes de los 2 grupos recibieron formación sobre la gestión de la diabetes. Los participantes del grupo de intervención recibieron formación adicional sobre el funcionamiento de los datos del SMCG-TR.</p> <p>Seguimiento: 6 meses</p>	<p><u>Principales:</u></p> <p>Cambio en el nivel de HbA_{1c}</p> <p><u>Secundarias:</u></p> <p>Porcentaje de participantes consiguiendo niveles de HbA_{1c} del 7%</p> <p>Hipo (< 70 mg/dl) e hiperglucemias (> 180 mg/dl): área bajo la curva de glucosa (AUC)</p> <p>Incidencia y frecuencia de hipoglucemia e hiperglucemia graves</p> <p>Seguridad</p>

Referencia, diseño, calidad y limitaciones	Criterios de selección de los participantes	Participantes, intervención y seguimiento	Variables de resultado
<p>Weinzimer S [et al.], 2008⁴⁸ EE UU</p> <p>Estudio de antes y después</p> <p>Calidad/Nivel de evidencia: 3</p> <p><u>Limitaciones:</u></p> <p>Tamaño muestral pequeño. No se aleatoriza. Se desconocen las causas del abandono. Duración del estudio corta (13 semanas). Financiado por Abbot. No se indica análisis por intención de tratar. No calculan el tamaño muestral</p>	<p><u>Inclusión:</u></p> <p>Pacientes tratados con el tratamiento basado en IMD glargina, de 3-18 años, diabetes \geq 1 año de duración, ordenador personal con acceso a correo electrónico y padres con comprensión de la lengua inglesa</p> <p><u>Exclusión:</u></p> <p>Asma, fibrosis quística, trastorno psiquiátrico y uso de glucocorticoides</p>	<p>N = 23</p> <p><u>Grupos de comparación:</u></p> <p>SMCG-TR continuo</p> <p>Autopunción</p> <p><u>Intervención y seguimiento:</u></p> <p>Durante la primera semana se utilizó el SMCG-TR ciego donde los pacientes realizaban como mínimo 4 autopunciones al día. El SMCG-TR no ciego se siguió de manera continua durante 3 meses con instrucciones sobre cómo utilizar los datos del sensor para tomar decisiones de gestión. Los padres y los pacientes \geq 9 años de edad llenaron los cuestionarios <i>PedsQL Diabetes</i>, el <i>Fear of Hypoglycemia Survey</i> y el <i>Continuous Glucose Monitor Satisfaction Scale</i> (CGM-SAT). Seguimiento: 13 semanas</p>	<p><u>Principales:</u></p> <p>HbA_{1c}</p> <p>Hiperglucemias e hipoglucemias</p> <p><u>Secundarias:</u></p> <p>Seguridad (<i>Fear of Hypoglycemia Survey</i> y <i>PedsQL</i>)</p> <p>Satisfacción (<i>Continuous Glucose Monitor Satisfaction Scale</i>; CGM-SAT)</p>

Referencia, diseño, calidad y limitaciones	Criterios de selección de los participantes	Participantes, intervención y seguimiento	Variables de resultado
<p>Garg SK [et al.], 2007⁴³ EE UU</p> <p>Ensayo controlado aleatorizado, paralelo, prospectivo</p> <p>Calidad/Nivel de evidencia: 1–</p> <p><u>Limitaciones:</u></p> <p>Tamaño muestral pequeño.</p> <p>Duración del estudio corta (12 semanas).</p> <p>No se indica análisis por intención de tratar.</p> <p>No calculan el tamaño muestral.</p> <p>No grupo de comparación (autopunción) para el análisis de hiperglucemias e hipoglucemias</p>	<p><u>Inclusión:</u></p> <p>Los criterios de inclusión limitaron el análisis a los sujetos con valores de HbA_{1c} y posibilidad de descargar los datos del SMCG-TR al inicio y a los 3 meses, así como el software para descargar los receptores (no disponible para los primeros 9 meses)</p> <p><u>Exclusión:</u></p> <p>Pacientes embarazadas o planeando un embarazo</p>	<p>N = 47</p> <p><u>Grupos de comparación:</u></p> <p>SMCG-TR</p> <p>Autopunción</p> <p><u>Intervención y seguimiento:</u></p> <p>Todos los sujetos del grupo de intervención recibieron instrucciones de no cambiar el tratamiento basándose en la primera semana de uso del SMCG-TR. Los datos se descargaron de forma prospectiva al inicio del estudio y a las 6 (\pm 2) y 12 (\pm 2) semanas.</p> <p>Todos los sujetos del grupo control recibieron similares cuidados de la diabetes. No se miraron los datos de autopunción a las 6 semanas para el grupo control</p>	<p><u>Principales:</u></p> <p>HbA_{1c}</p> <p><u>Secundarias:</u></p> <p>Seguridad</p> <p>Hiperglucemias, hipoglucemias y euglucemias</p>

Referencia, diseño, calidad y limitaciones	Criterios de selección de los participantes	Participantes, intervención y seguimiento	Variables de resultado
<p>Lee SW [et al.], 2007⁴⁷ EE UU</p> <p>Ensayo controlado aleatorizado, paralelo, prospectivo</p> <p>Calidad/Nivel de evidencia: 1 –</p> <p><u>Limitaciones:</u></p> <p>Tamaño muestral pequeño.</p> <p>No se indica cómo se ha hecho la generación de aleatorización ni la ocultación.</p> <p>Duración del estudio corta (15 semanas).</p> <p>No se indica análisis por intención de tratar.</p> <p>No calculan el tamaño muestral</p>	<p><u>Inclusión:</u></p> <p>Adultos con DM1, en terapia con IMD, que no hayan utilizado nunca la BICI y con niveles de HbA_{1c} o por encima del 7,5%</p> <p><u>Exclusión:</u></p> <p>No informado</p>	<p>N = 16</p> <p><u>Grupos de comparación:</u></p> <p>SMCG-TR + BICI</p> <p>Autopunción + MDI</p> <p><u>Intervención y seguimiento:</u></p> <p>Todos los participantes recibieron la educación de cómo contar los hidratos de carbono y una revisión de la autogestión de la diabetes en la primera visita.</p> <p>Durante las visitas de estudio, a ambos grupos se les dieron objetivos específicos de glucosa y se les orientó sobre cómo interpretar y comprender los diferentes informes y gráficos.</p> <p>A todos los participantes se les dio la oportunidad de hacer cambios en la terapia que pudieran mejorar su control.</p> <p>El brazo con IMD realizó 4 visitas en donde se realizaron los ajustes de insulina (inicial, a las 2 semanas, a las 5 semanas y a las 15 semanas).</p> <p>El grupo de SMCG-TR realizó 3 visitas extras para la formación del tratamiento con BICI y SMCG-TR.</p> <p>Seguimiento: 15 semanas</p>	<p><u>Principales:</u></p> <p>HbA_{1c}</p> <p><u>Secundarias:</u></p> <p>Seguridad</p>

Referencia, diseño, calidad y limitaciones	Criterios de selección de los participantes	Participantes, intervención y seguimiento	Variables de resultado
<p>Deiss D [et al.], 2006⁴⁹ Alemania</p> <p>Ensayo controlado aleatorizado, paralelo, prospectivo</p> <p>Calidad/Nivel de evidencia: 1++</p> <p><u>Limitaciones:</u></p> <p>No se indica la generación de aleatorización ni la ocultación.</p> <p>Poca información de las pérdidas de seguimiento.</p> <p>Financiado por Medtronic.</p> <p>No calculan el tamaño muestral</p>	<p><u>Inclusión:</u></p> <p>Niños y adultos con DM1 y control glucémico pobre (niveles de $HbA_{1c} \geq 8,1\%$), adheridos a un tratamiento intensivo de insulina (BICI o IMD)</p> <p><u>Exclusión:</u></p> <p>No informado</p>	<p>N = 162</p> <p><u>Grupos de comparación:</u></p> <p>Brazo 1: SMCG-TR continuo</p> <p>Brazo 2: SMCG-TR intermitente (3 días/2 semanas)</p> <p>Control: Autopunción</p> <p><u>Intervención y seguimiento:</u></p> <p>Se midió la HbA_{1c} después del 1^{er} y 3^{er} mes.</p> <p>Los ajustes en el tratamiento se realizaron por los médicos y pacientes basándose en los perfiles de autopunción en los sujetos de control y en los perfiles del SMCG-TR en los brazos 1 y 2.</p> <p>Los pacientes fueron instruidos para realizar medidas de autopunción de confirmación antes de las intervenciones terapéuticas o de la acción correctiva, cuando aparecían síntomas o alarmas de hipoglucemia o hiperglucemia.</p> <p>Seguimiento: 3 meses</p>	<p><u>Principales:</u></p> <p>HbA_{1c}</p> <p><u>Secundarias:</u></p> <p>Seguridad (número de hipoglucemias)</p> <p>Número de autopunciones/día</p>
			<p>DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IMD: inyecciones múltiples diarias; BICI: bomba de infusión subcutánea continua de insulina; SMCG-TR: sistema de monitorización continuo de glucosa en tiempo real; CVRS: calidad de vida relacionada con la salud.</p>

