



**COSTO EFECTIVIDAD DEL MONITOREO CONTINUO DE GLUCOSA Y BOMBA
DE INSULINA INTEGRADAS A SENSOR PARA EL MANEJO DE DIABETES
MELLITUS TIPO 1: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE EVALUACIONES
ECONÓMICAS**

Santiago Alzate Cardona
Laura Alejandra Mora Moreo

Monografía presentada para optar al título de Especialista en Evaluación Económica
en Salud

Asesor
Daniel Felipe Patiño Lugo, Doctor (PhD) en Políticas en Salud

Universidad de Antioquia
Facultad de Ciencias Económicas
Especialización en Evaluación Económica en Salud
Medellín, Antioquia, Colombia
2021

| | |
|----------------------------|---|
| Cita | (Alzate Cardona & Mora Moreo, 2021) |
| Referencia | Alzate Cardona, S., & Mora Moreo, L. A, Patiño Lugo, D. F. (2021). <i>Costo efectividad del monitoreo continuo de glucosa y bomba de insulina integradas a sensor para el manejo de diabetes mellitus tipo 1: una revisión sistemática de evaluaciones económicas</i> [Trabajo de grado especialización]. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. |
| Estilo APA 7 (2020) | |



Especialización en Evaluación Económica en Salud, Cohorte I.



Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

Rector: John Jairo Arboleda Céspedes

Decano/Director: Sergio Ivan Restrepo Ochoa .

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

COSTO EFECTIVIDAD DEL MONITOREO CONTINUO DE GLUCOSA Y BOMBA DE INSULINA INTEGRADAS A SENSOR PARA EL MANEJO DE DIABETES MELLITUS TIPO 1: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE EVALUACIONES ECONÓMICAS

Laura Mora-Moreo¹, Santiago Alzate-Cardona², Daniel F. Patiño-Lugo³

¹ Médico, MsC en Epidemiología Clínica. Universidad de Antioquia

² Nutricionista, Especialista en Educación y Pedagogía. Universidad de Antioquia

³ Grupo Académico de Epidemiología Clínica (GRAEPIC), Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4030-4255>

Resumen

Introducción: La diabetes mellitus afecta alrededor de 422 millones de personas en el mundo y esta asociada con altos costos para el sistema de salud. En los últimos años se han desarrollado nuevas y más costosas tecnologías cuyo objetivo es mejorar los desenlaces clínicos de los pacientes, y sobre las cuales es importante considerar su costo efectividad.

Objetivo: Realizar una revisión sistemática sobre evaluaciones económicas de costo efectividad de la bomba de insulina integrada a sensor (SAP) y monitoreo continuo de glucosa (CGM) para el manejo de la diabetes Mellitus tipo 1 comparada con la terapia convencional.

Métodos: Se realizaron búsquedas en MEDLINE, CDR, y Cochrane library entre otras. Se incluyeron evaluaciones económicas completas y parciales en inglés o español. Dos revisores decidieron que estudios incluir y evaluaron la calidad de los estudios incluidos de manera independiente utilizando la lista de chequeo de Drummond. Los resultados se sintetizaron de manera narrativa. **Resultados:** Los resultados de efectividad son superiores para la terapia con SAP respecto a al comparador y al parecer puede compensar de forma significativa los costos ahorrados en complicaciones a largo plazo. Cinco de los 11 artículos incluidos mostraron que la tecnología no es costo efectiva; sin embargo, tuvieron limitaciones en evaluar costos de las complicaciones y pudieron subestimar la efectividad al realizarse sobre tecnologías antiguas respecto a las que se usan en la actualidad. **Conclusión:** Todavía no es claro si la bomba de insulina integrada a sensor y monitoreo continuo de glucosa para el manejo de la diabetes Mellitus tipo 1 comparada con la terapia convencional es costo efectiva. Se necesitan evaluaciones económicas que tengan en cuneta [completar].

1. Introducción

Alrededor de 422 millones de personas a nivel mundial padecen Diabetes y se le atribuye 1.6 millones de muertes cada año mayormente en países de bajos y medianos ingresos (1). Según la Federación Internacional de Diabetes (FDI), 1 de cada 11 personas vive con diabetes en el mundo, se estima que la prevalencia global de la enfermedades en adultos entre 20 y 79 años de edad para el año 2019 fue de 9,3% con una proyección en aumento del 10,2% y del 10,9% para el año 2030 y 2045 respectivamente (2). Según el informe técnico

del Observatorio Nacional en Salud la prevalencia en Colombia para el año 2014 fue de 4,7% en mujeres y 4,3 % en hombres con un promedio de 5650 muertes por año a causa de la Diabetes (2).

A pesar de su impacto en la mortalidad prematura y en la baja calidad de vida debido a las complicaciones relacionadas con la diabetes, esta enfermedad también tiene un impacto económico significativo (1). La FDI calcula que el gasto total en salud relacionado con la diabetes se alcanzó los 760 mil millones de USD en el año 2017 y se pronostica que para los años 2030 y 2045, el gasto alcanzará los 825 mil y 845 mil millones de USD, respectivamente. Esto representa un aumento del 8,6% y del 11,2% al gasto actual en diabetes, respectivamente. Estas proyecciones son conservadoras, dado que suponen que el gasto medio por persona y la prevalencia de la diabetes se mantengan constantes, teniendo en cuenta solamente los cambios demográficos. El gasto debido a la diabetes tiene un impacto significativo en los presupuestos en salud de todo el mundo (3)(4).

Cada vez existen más alternativas terapéuticas para el tratamiento de la diabetes según la clasificación de la enfermedad y el estado de salud del paciente por ello los avances en la tecnología de la diabetes han sido exponenciales en las últimas décadas (5). Con la evolución en los sistemas de monitorización continua de glucosa y las bombas de insulina y su progresiva automatización en el control de la administración de insulina, estos avances han cambiado el manejo de la diabetes mellitus tipo 1 y tienen el potencial de mejorar aspectos clínicos y paraclínicos como la hemoglobina glicosilada (HbA1c), reducir los episodios de hipoglucemia, aumentar el tiempo en rango (TIR) y mejorar la calidad de vida.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) en sus guías del año 2021 con una fuerza recomendación A menciona que la terapia con bomba de insulina puede considerarse una opción para todos los adultos y jóvenes con diabetes tipo 1 que pueden manejar el dispositivo de manera segura. También, algunos ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) han demostrado resultados positivos en términos de reducción de los niveles de HbA1c o episodios de hipoglucemia, siempre que los participantes usen los dispositivos con regularidad (6,7). El estudio JDRF CGM, mostró que hubo una reducción significativa en la A1C del 0,53% en aquellos pacientes que utilizaron monitores continuo de glucosa comparado con pacientes que miden las glucometrías capilares (8). En el ensayo DCCT (9), los datos sugieren que la terapia con SAP puede reducir las tasas de hipoglucemia grave en comparación con múltiples MDI(10–12). También hay evidencia de que la terapia SAP puede reducir el riesgo de Cetoacidosis Diabética (10,13) y las complicaciones de la diabetes como retinopatía y neuropatía en jóvenes comparado con MDI (14). Las medidas de satisfacción

con el tratamiento y calidad de vida mejoraron en la terapia con bomba de insulina integrada a sensor en comparación con MDI (15,16). En contraste con esto, existen pocos estudios que evalúen estas intervenciones desde una perspectiva económica y no existen revisiones sistemáticas sobre la evaluación económica de estos tratamientos que tienen un presente protagónico en el manejo de la enfermedad y han despertado mucho interés a futuro de diferentes sectores relacionados con la Diabetes Mellitus tipo 1.

Los altos costos son una importante barrera que ha limitado su implementación (17) y se hace necesario conocer la costo efectividad de estas intervenciones como un insumo importante para que los tomadores de decisiones cuenten con las herramientas para decidir sobre la inclusión de estas tecnologías en los sistemas de salud.

Por lo anterior, en esta revisión sistemática buscamos identificar y evaluar críticamente las evaluaciones económicas disponibles del monitoreo continuo de glucosa y bomba de insulina integradas a sensor para el manejo de Diabetes Mellitus tipo 1.

2. Métodos

El protocolo de esta revisión sistemática fue registrado en PROSPERO bajo el número CRD42021250092 y sigue las indicaciones de la lista de revisiones sistemáticas y protocolo de metanálisis PRISMA-P (18).

Criterios de inclusión

Se tuvieron en cuenta referencias que cumplieron con los criterios referidos a continuación.

Población

Se incluyeron todos los pacientes de cualquier edad diagnosticados con diabetes mellitus tipo 1.

Intervención y comparador

Evaluaciones económicas que tuvieran en cuenta dispositivos de monitoreo continuo de glucosa y bomba de insulina integrada a sensor, se excluyeron dispositivos tipo monitoreo de glucosa flash o monitoreo de glucosa retrospectivo y deportistas usuarios de estas tecnologías. Para la comparación se tuvo en cuenta la terapia habitual con múltiples inyecciones de insulina.

Desenlaces

El desenlace principal fue la medición de las medidas de la razón de costo efectividad incremental (RICE) ajustada al desenlace de AVAC para cada desenlace aquí dispuesto. y se tuvieron en cuenta desenlaces secundarios como: tiempo en rango (TIR), hemoglobina glicosilada (HBA1C), numero de eventos de hipoglicemia severa, hospitalizaciones por cetoacidosis diabética, costos de hipoglicemia , costos de insumos de las intervenciones, costos del tratamiento de la diabetes tipo 1.

Diseño de estudios

Evaluaciones económicas en salud completas o parciales (evaluaciones de costo utilidad, costo efectividad, costo beneficio, análisis de minimización de costos), evaluaciones de tecnologías. Se evaluaron estudios en idioma español e ingles.

Estrategia de búsqueda y selección de estudios

Inicialmente las estrategias fueron evaluadas y desarrolladas por un experto en el tema (suplemento 1) y validada por un tercer evaluador con experiencia en revisiones sistemáticas. La construcción de la estrategia se hizo a partir de la identificación de palabras claves en lenguaje natural con posterior homologación al lenguaje estandarizado (*Type 1 diabetes, Economic Evaluation, blood glucose self monitoring*), sin restricción por fechas ni idiomas.

Las bases de datos utilizadas fueron MEDLINE, Centre for Reviews and Dissemination (CDR), International HTA Database (INAHTA), COCHRANE Library, Cost-Effectiveness Analysis (CEA) registry, Pediatric Economic Database evaluations (PEDE), EMBASE, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), Epistemonikos, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Adicionalmente se revisaron bases de datos para exploración de literatura gris Open Grey y Google Scholar.

Dos revisores (LM, SA) aplicaron los criterios de inclusión de manera independiente a los títulos y resúmenes de los artículos recuperados, posteriormente realizaron una revisión de texto completo de los estudios potencialmente relevantes. Los desacuerdos fueron consensuados por discusión y esta selección fue validada por un tercer evaluador (DP).

Evaluación de riesgo de sesgo y la calidad de la evidencia

Dos investigadores (LM y SA) de manera independiente evaluaron la calidad de los estudios incluidos con el uso de la lista Drummond de chequeo (19) y los ítems identificados en la “Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) checklist” (20) . Para ambas listas los ítems fueron calificados como si, no y no aplica.

El listado de Drummond evaluó propiamente la calidad metodológica utilizada en estas evaluaciones económicas con el fin de concluir si los resultados eran validos o no, mientras que el listado CHEERS fue una herramienta utilizada para evaluar algún error en el reporte. Los desacuerdos fueron consensuados por medio discusión

Extracción de datos

Dos revisores (LM y SA) realizaron la extracción de datos de manera independiente en un formato de extracción de datos en Microsoft Excel. Los desacuerdos se resolvieron en consenso. Se extrajeron los siguientes datos: características de los estudios; autor, año, país, población de estudio, características clínicas; número de participantes, edad, sexo, hemoglobina glicosilada (HBA1C), tiempo en rango (TIR), número de eventos de hipoglicemia severa, hospitalizaciones por cetoacidosis diabética, tipo de tecnología. características económicas; perspectiva, horizonte temporal, intervención, comparador(es), tipo de evaluación económica, tasa de descuento, efectos salud, fuentes de costos, fuentes (medidas) de efectividad, tipo de modelo, tipo de análisis de sensibilidad, Años de vida ajustados por calidad (AVAC), RICE, costos de hipogluceemia, costos de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1. Los datos de costos fueron convertidos a moneda dólar USD y a peso colombiano COP para facilitar la comparación entre los diferentes resultados.

Resultados

Resultado de la búsqueda

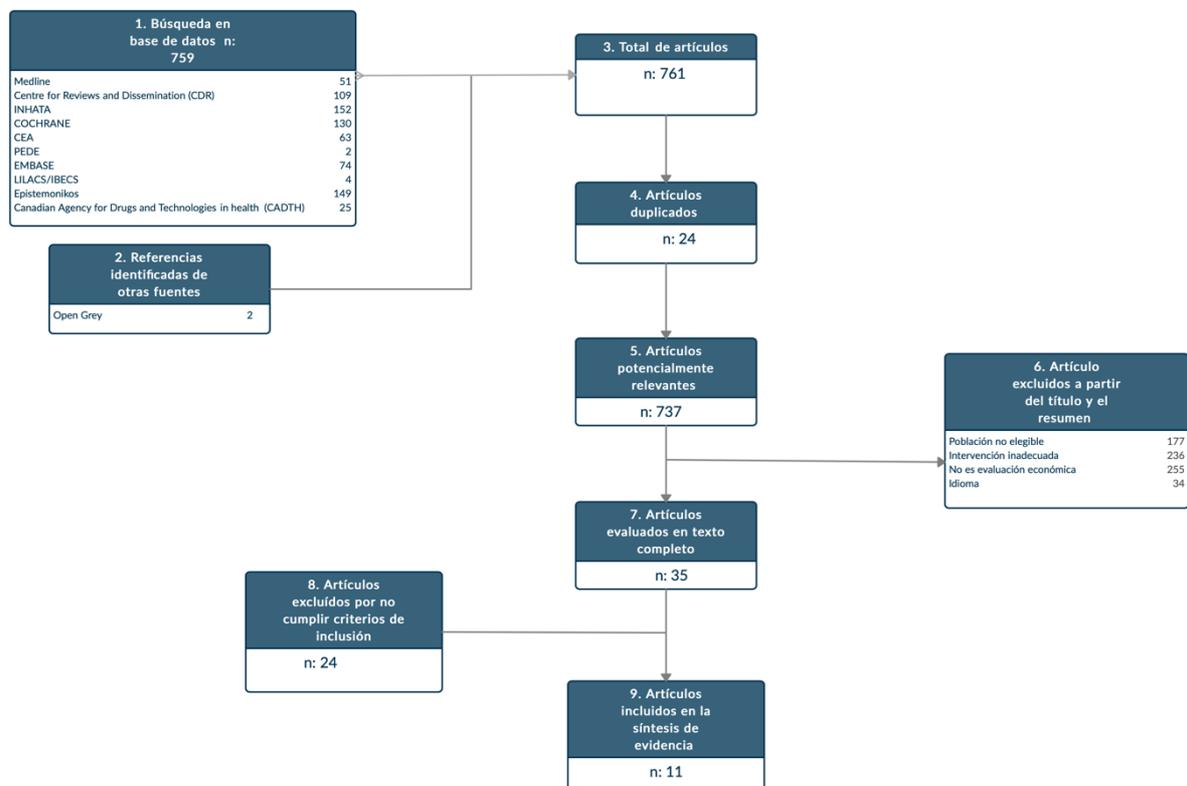
Se identificaron 761 referencias, 35 artículos fueron evaluados a texto completo y finalmente se incluyeron 11 que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión (figura 1 y tabla 1). El listado de artículos excluidos se encuentra en el suplemento 1.

Características generales de los estudios incluidos

Todos los artículos incluidos evaluaron pacientes con diagnóstico de DM1, uno de ellos evaluó sujetos menores de 18 años (21) y en su mayoría se desarrollaron en Europa y USA, solo dos estudios fueron desarrollados en países latino americanos (22,23). En cuanto a la perspectiva utilizada, solo dos consideraron la perspectiva de un tercer pagador (22,24) y uno

la perspectiva de la sociedad (25), los demás decidieron evaluar según la perspectiva del sistema de salud. Los horizontes temporales variaron desde 6 meses a 60 años; según el tipo de evaluación económica propuesta dos fueron consideradas evaluaciones de costo utilidad (21,25), las demás fueron evaluaciones de costo efectividad y finalmente dos referencias no aplicaron tasa de descuento (21,26), las demás oscilaron entre un 3% a un 6%. La mitad de los artículos decidieron modelar sus resultados por medio de un model de Markov o CORE Modelo de diabetes del Center for Outcomes Research (22–24,27–29). Todos los estudios fueron realizados con bombas sin automatización en la entrega de insulina. (Tabla 1).

Figura 1. PRISMA



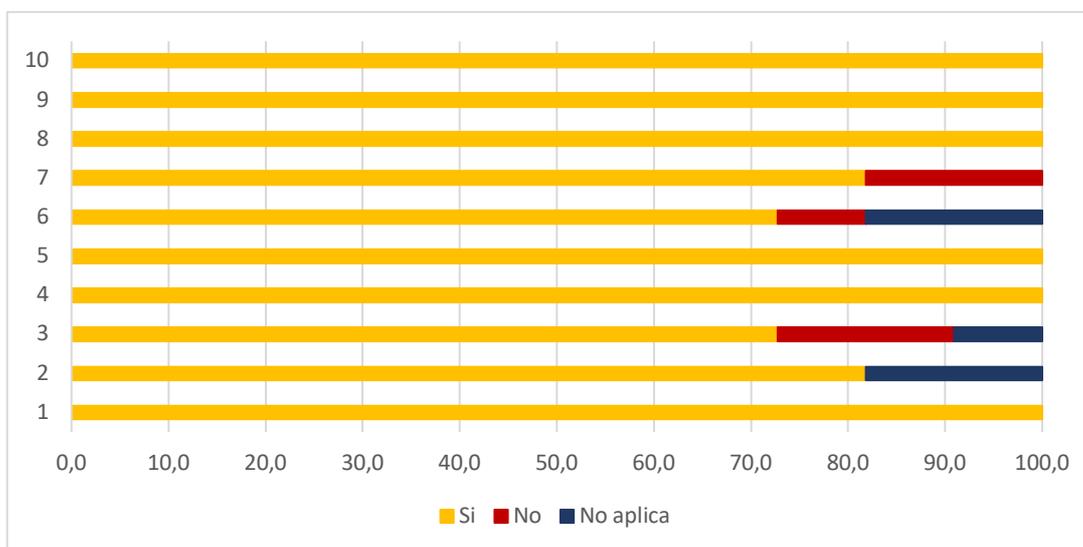
Fuente: propia

Evaluación de la calidad metodológica

Los resultados de la evaluación por medio de la escala de Drummond se reportan en la Grafica 1 y se pueden ampliar en el suplemento.

En términos generales todos los estudios definieron una pregunta de investigación previo al desarrollo de los estudios. Los ítems 2, 3 6 y 7 fueron aquellos que no obtuvieron una respuesta completamente positiva.

Gráfica 1. Evaluación de la calidad metodológica de las evaluaciones económicas incluidas



Ítems: (1) pregunta bien definida; (2) alternativas competitivas bien descritas; (3) efectividad establecida; (4) costos y consecuencias importantes y relevantes identificados; (5) medición realizada con precisión; (6) los costos y las consecuencias valoran la credibilidad; (7) descuento; (8) análisis incremental realizado; (9) tolerancia hecha para la incertidumbre; y (10) todos los temas de interés para los usuarios discutidos

En cuanto al listado CHEERS, se encontró resultados de no cumplimiento en los dominios de tasa de descuento, moneda, caracterización de la incertidumbre y la heterogeneidad. Estos datos se amplían en el suplemento 1.

Características de los modelos de decisiones

En 5 de los estudios se decidió utilizar un modelo tipo CORE, 2 de los estudios se usó el modelo de Markov, y el resto decidieron utilizar otro tipo de modelos.

Dentro de los estudios que utilizaron un modelo de Markov estuvo, Gómez et al 2016 (22) , teniendo en cuenta un horizonte temporal de 55 años. Heller et al 2017(30) utilizó el mismo modelo con un horizonte temporal de 2 años sin la aplicación de tasa de descuento. Scuffham 2003 (28) decidió utilizar un horizonte temporal 8 años con una tasa de descuento de 1,5 a 6%, para la estimación del modelo se tuvo en cuenta probabilidades mensuales.

Costos

8 de 11 artículos tuvieron en cuenta la perspectiva del sistema de salud, de los cuales en su mayoría solo tuvieron en cuenta costos directos Roze 2004 (31), Scuffham 2003 (28), Meaghan 2009 (24) y Kamble 2012 (32), Blair 2019 (21), Herman 2018 (33). Dentro de los costos relacionados directos se tuvieron en cuenta insumos, insulinas, hospitalizaciones, urgencias o complicaciones.

Solo 1 artículo se realizó desde la perspectiva de la sociedad, Wan 2018 (34) y este tuvo en cuenta costos directos e indirectos como: personal de salud, costos de los dispositivos, urgencias, hospitalizaciones, servicio de ambulancia, insumos médicos, tiempo usado de cuidados de la diabetes, número de días de trabajos perdidos, número de días de trabajo con bajo rendimiento (productividad <50%).

Utilidades y efectividad

10 de los 11 estudios reportan una mayor disminución de la Hb1Ac para la bomba de insulina respecto al comparador. Por ejemplo Doubova 2019 (23) disminuyó el 1,2% vs 0,6%, Heller 2017 (30) el 0,85% vs 0,42%, Meaghan 2009 (27) y Roze 2004 (31) disminuyeron un 1,2% en un tiempo mayor o igual a 1 año, todos estos resultados estadísticamente significativos.

Para la complicación de la hipoglicemia todos los estudios demostraron una reducción de este evento en el brazo de la intervención con respecto al comparador, a excepción de Kamble 2012 (32) que no encontró diferencias entre las intervenciones y Scuffham 2003 (28), Herman 2018 (33) no tuvieron en cuenta la evaluación de esta complicación.

Otro dato importante fue la cetoacidosis diabética de la cual solo 4 estudios la tuvieron en cuenta. De estos Heller 2017 (30) y Blair 2019 (21) mencionaron que identificaron mayor eventos de cetoacidosis diabética con bomba de insulina vs el comparador. mientras que Roze 2004 (31) y Kamble 2012 (32) no hallaron diferencias entre las intervenciones.

Solo Wan (34) y Scuffham 2003 (28), tuvieron en cuenta el uso del EQ5D dentro de sus métodos. Para ampliar la información relacionada con el ítem de efectividad dirigirse a la tabla 3.

Costo efectividad

Los resultados en los diferentes de estudios de costos fueron variados, reportando relaciones incrementales de costo efectividad tanto positivas como negativas. Cinco de los once artículos incluidos resultaron ser no costo efectivos. Tabla 2.

Blair et al no demostró costo efectividad a favor de la intervención debido a que la mayoría de los participantes incluidos contaban con hasta un año de diagnóstico de la diabetes mellitus, evidenciando menos eventos de complicaciones o consumo mayor de gastos.

Heller 2017 evidencio que la intervención fue dominada por el comparador debido a que no hubo cambios clínicos significativos y una producción menor de QALY en el periodo evaluado. Por otro lado Kamble 2012 realizo cálculos de la bomba de insulina con cambios del sensor cada 3 días siendo una opción poco atractiva para el sistema de salud, se planteo el cambio del sensor cada 6 días en donde este si demuestra costo efectividad.

Wan 2018 encontró que en los pacientes con HbA1C menor de 7,5% la bomba empeoro los resultados del control glucémico implicando en mayores complicaciones en este grupo de participantes y por ultimo Herman 2018 no resulto costo efectivo ya que la terapia con bomba sin sensor lograba un control glucémico y no superaba el umbral, pero la intervención con monitoreo continuo logró superar el umbral predispuesto de USD 100.000 por AVAC.

Tabla 1. Características generales de los estudios incluidos.

| Autor/año | País | Población de estudio | Intervención | Comparador(es) | Perspectiva | Horizonte temporal | Tipo de EE | Tasa de descuento | Tipo de modelo |
|--------------------|----------------|---|--------------|----------------|------------------|--------------------|-------------------|-------------------|--|
| Blair 2019 (21) | Reino Unido | Pacientes entre 7 meses y 15 años y con diagnóstico DM1 | ISCI | MDI | Sistema de salud | 12 meses | Costo utilidad | - | Regla trapezoidal para calcular los AVAC. |
| Dobova 2019 (23) | México | Pacientes adultos con DM1 | ISCI | CGM + MDI | Sistema de salud | 19 años | Costo efectividad | 5% | Modelo de CORE |
| Gomez 2016 (22) | Colombia | Pacientes adultos con DM1 | SAP | MDI | Tercer pagador | 55 años | Costo efectividad | 5% | Modelo de CORE |
| Heller 2017(30) | Reino Unido | Pacientes adultos con DM1 | SAP | MDI | Sistema de Salud | 2 años | costo efectividad | - | Modelo de regresión y submodelos Markov |
| Herman 2018 (33) | Reino unido | Pacientes adultos con DM1 | ISCI | MDI | Sistema de salud | 30 años | costo efectividad | 3% | Modelo monte carlo |
| Kamble 2012 (32) | USA | Pacientes adultos con DM1 | SAP | MDI | Sistema de Salud | 52 semanas | Costo efectividad | 3% | Modelo de diabetes del Center for Outcomes Research (CORE) |
| Meaghan 2009 (24) | Estados Unidos | Pacientes adultos con DM1 | ISCI | MDI | Tercer pagador | 60 años | Costo efectividad | 3% | Modelo de CORE |
| Meaghan 2009 (27) | Canadá | Pacientes adultos con DM1 | ISCI | MDI | Sistema de Salud | 60 años | Costo efectividad | 5% | Modelo de CORE |
| Roze 2004 (31) | Reino Unido | Pacientes adultos con DM1 | ISCI | MDI | Sistema de Salud | 60 años | Costo efectividad | 0 a 6% | Métodos no paramétricos y simulación de Montecarlo |
| Scuffham 2003 (28) | Reino Unido | Pacientes adultos con DM1 | ISCI | MDI | Sistema de salud | 8 años | costo efectividad | 1.5 a 6% | Modelo Markov |
| Wan 2018 (34) | USA | Pacientes adultos con DM1 | ISCI | CGM + MDI | Sociedad | 6 meses | Costo utilidad | 3% | Modelo linear mixto, ANCOVA |

EE: Evaluaciones económicas, MDI: múltiples dosis de insulina, ISCI: infusión continua de insulina , SAP: bomba de insulina integrada a sistema de monitorización continua de glucosa subcutánea

Fuente: propia

Tabla 2. Características de efectividad y costos de los estudios incluidos.

| Autor, año | Efectividad incrementales | Costos incrementales | | Razon de costos incrementales (RICE) | Costo efectividad |
|---------------|---------------------------|----------------------|-------------------|--------------------------------------|-------------------|
| | | Dolar americano | Peso colombiano | | |
| Blair 2019 | -0,006 | USD 2.609 | \$ 9.775.656 | -\$ 1.629.275.963 | No |
| Doubova 2019 | 0,614 | USD 15.965 | \$ 59.804.890 | \$ 97.369.778 | Si |
| Gomez 2016 | 3,81 | USD 89.300 | \$ 166.860,789 | \$ 43.795,218 | Si |
| Heller 2017 | -0,004 | USD 4.188 | \$ 15.688.248 | \$ 749.244.952 | No |
| Herman 2018 | 0.87 | USD 71.360 | \$ 267.314.560 | \$ 307.239.428 | No |
| Kamble 2012 | 0,376 | USD 86.323 | \$ 323.365.958 | \$ 860.362.550 | No |
| Meaghan 2009 | 0,799 | USD 21.734 | \$ 81.437.298 | \$ 101.899.665 | Si |
| Meaghan 2009 | 0.655 | USD 12.922 | \$ 48.405.812 | \$ 73.883.070 | SI |
| Roze 2004 | 0,76 | USD 27.469 | \$ 102.898.874 | \$ 135.987.854 | Si |
| Scuffham 2003 | 0,48 | USD 7.731 | \$ 28.959.989 | \$ 60.767.200 | Si |
| Wan 2018* | -0,71 | -USD 110.277 | \$ 413.097.642 | \$ 559.963.318 | No |

USD: Conversión correspondiente al periodo de tiempo del estudio , *Análisis a largo tiempo.

Fuente: propia

Tabla 3. Características de desenlaces primarios y secundarios de efectividad

| Autor/año | n | Intervención | Comparador(es) | TIR | HbA1C | Cetoacidosis | Eventos Hipoglucemia | Observaciones |
|--------------------|-------|--------------|----------------|--|--|--|--|--|
| Blair 2019 (21) | 294 | ISCI | MDI | ND | ISCI: <58 mmol (7,5%): Disminuyó 2,9 %. <48 mmol(6,5%): Disminuyó 2,2 % | ISCI: 2 MDI: 0 | ISCI: 6 MDI: 2 | - |
| Dobova 2019 (23) | 192 | ISCI | CGM + MDI | ND | ISCI: disminuyó 1,2 % MDI: 0,6 % | ND | ISCI: 2,1 /100 adultos /año | HbA1C base : 9,2 % , Costo efectividad mejora sustancialmente en pacientes mal controlados |
| Gomez 2016 (22) | 217 | SAP | MDI | ND | ISCI: Disminuyó 1,5 % | ND | ISCI: pasó de 5,22 a 0,37 /año | Costos compensados por retraso en complicaciones hasta 4,5 años |
| Heller 2017(31) | 317 | SAP | MDI | ND | ISCI: disminuyó , 085% MDI: 0,42 % | ISCI: 17 MDI: 5 | ISCI: 2,6 MDI: 2,3 | Costo efectivo en pacientes mal controlados con A1C > 7,5%, factor confusor programa educativo, fue en bomba VEO® tecnología antigua |
| Herman 2018 (32) | 7319 | SAP | MDI | ND | - | - | - | Desenlaces no son claros |
| Kamble 2012 (33) | 329 | SAP | MDI | ND | ISCI: disminuyó 1 a 0.7 % MDI: 0,6 % | Sin diferencias entre las intervenciones | Sin diferencias entre las intervenciones | Retinopatía disminuyo 18% con ISCI |
| Meaghan 2009 (24) | 1000 | ISCI | MDI | ND | ISCI: Disminución 0,9 % a 1,2%,/ ≥ 1 año. | ND | Reducción 50% | Simulación |
| Meaghan 2009 (27) | 1000 | ISCI | MDI | ND | ISCI: Disminución 1,2%,/ ≥ 1 año. | ND | Reducción 50% | Disminución: 29% retinopatía, 20% nefropatía, 20% neuropatía y 22% mortalidad en ISCI |
| Roze 2004 (34) | 10000 | ISCI | MDI | ND | ISCI: Disminución 1,2%,/ ≥ 1 año. | Sin diferencias entre las intervenciones | ISCI: 6,6 MDI: 17,4 | Simulación a 8 años |
| Scuffham 2003 (28) | 250 | ISCI | MDI | ND | ISCI: Disminución 0,7% | ND | ND | - |
| Wan 2018 (30) | 75 | ISCI | CGM + MDI | CSI: +77 ± 186 minutos/día CGM+MDI: -18 ± 105 186 | Aumentó +0.13 ± 0.70 LMM (modelo lineal mixto) | ND | ISCI: 0 CGM + MDI: 2 | ISCI fue Dominada |

TIR: Tiempo en Rango EE: Evaluaciones económicas, MDI: múltiples dosis de insulina, ISCI: infusión continua de insulina , SAP: bomba de insulina integrada a sistema de monitorización continua de glucosa subcutánea ND: No disponible

Discusión

El objetivo principal de esta revisión fue identificar la evidencia posible relacionada con tecnologías de monitoreo de glucosa en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, por medio de la búsqueda se pudo encontrar diversas referencias a nivel mundial, en su mayoría centradas en países e altos ingresos, solo dos los estudios realizados en Latinoamérica (23) (22).

Los artículos incluidos mostraron muchas disparidades entre sí, a pesar de que cumplieron los criterios de la pregunta PICO para ser incluidos y esto posiblemente explica las diferencias entre los resultados encontrados. Estas diferencias en los tipos de modelos, los supuestos y los comparadores hace que sea difícil comprar la costo-efectividad entre los estudios. Aquellos que demostraron ser costo efectivos, tuvieron en cuenta la perspectiva del tercer pagador o del sistema de salud y tuvieron un horizonte temporal bastante amplio (mayor de 8 años).

Las evaluaciones económicas indican que ISCI y MCG integrados a sensor están asociados a mejores resultados clínicos y disminución de complicaciones relacionadas con diabetes mellitus tipo 1 respecto a MDI. Diferentes autores mencionan que ISCI tiene mayores costos médicos directos que se compensan sustancialmente por los costos reducidos de complicaciones, comorbilidades, y muerte y mejoras en la calidad de vida relacionada con la salud incluso cuando se tiene en cuenta la paradoja de la supervivencia (que los pacientes viven más tiempo con el tratamiento con ISCI y, por lo tanto, debería experimentar más complicaciones e incurrir en mayores costos de complicaciones en comparación con MDI) (21) (23) (33) y los resultados pueden mejorar significativamente en pacientes con A1c > 9 % (8). De acuerdo con los hallazgos del metaanálisis de los ensayos clínicos de Pickup et al y el estudio observacional de Linkeschova et al, reducir la tasa de hipoglucemia en el grupo de tratamiento con ISCI en un 75% condujo a una mejora en AVAC de $0,90 \pm 0,20$ y un ICER de £ 18 047 por año de vida ajustado por calidad ganado con ISCI frente a MDI (36)(37).

La literatura también encuentra contradicciones en cuanto a la costo efectividad de estas tecnologías ya que muchos de los estudios son secundarios a ensayos clínicos realizados en las poblaciones específicas. El estudio de Ackermann et al (38) el cual comparó la bomba de insulina vs MDI, con ambos grupos de pacientes que utilizan análogos de insulina, encontró que la terapia con bomba de insulina no proporcionó una mejora significativa en el control de la glucosa en comparación con MDI y que es poco probable que extender la disponibilidad de

bombas a adultos con DT1 sea rentable. El ICER a largo plazo en este estudio fue £ 149,483 / QALY. El estudio de evaluación económica de Ackermann encontró que los adultos con diabetes Tipo 1, en transición de MDI a ISCI, tuvieron mejoras modestas en HbA1c (0.46% en 2 años y 0.32% en 3 años) pero más eventos de hipoglucemia, lo que aumentó el gasto total anual en atención médica en \$ 6,856.47 (30).

Kamble et al (32), en un análisis de costo efectividad concluyó que la terapia con bomba de insulina integrada a sensor no es económicamente atractiva para personas con DM1 en Estados Unidos, no obstante en este estudio tomar la información de efectividad de STAR 3 los cuales no tomar en cuenta la referencia base de disminución de 1,2 % de A1c utilizado por St. Charles M et al (39) a partir de un metaanálisis, el ICER habría disminuido \$29,037 por AVAC.

Dentro de las limitaciones consideradas para esta revisión, se encuentra principalmente hay diferencias importantes en los diseños, la población incluida, los sistemas de salud de los países donde fueron realizados, también que se limitó a la inclusión de participantes con diabetes mellitus tipo 1 únicamente, posiblemente delimitando y no teniendo en cuenta otros posibles resultados importantes para estas tecnologías; adicionalmente es importante tener en cuenta que solo un estudio tuvo en cuenta una perspectiva social, lo que implica una posible limitación ya que al no incluir costo no médicos como pérdida de la productividad, transporte puede subestimar los costos sociales que podrían ser importantes en esta patología (40) y solo un estudio tuvo en cuenta la preferencia de elección de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 que afecta todos los aspectos de la vida diaria.

Esta revisión sistemática concluye que al momento la evidencia encontrada no es contundente en una dirección específica para identificar costo efectividad o no, es decir, casi el 50% de los estudios no demostraron costo efectividad para la intervención. Sin embargo en todos los estudios que concluyeron que la intervención no es costo efectiva se encontraron importantes limitaciones como falta de un programa educativo sólido en el manejo de estas tecnologías lo cual pudo haber generado un mayor control metabólico y disminución de eventos que podría mejorar la costo efectividad, ningún análisis tuvo en cuenta el desenlace TIR (tiempo en rango); siendo una medida de gran relevancia en la actualidad para determinar el control de la enfermedad y por ende sus costos, y por último los resultados de efectividad de evaluaciones económicas en la literatura global están basados en supuestos de efectividad de tecnologías sin automatización en la entrega de insulina; debido al rápido avance en el desarrollo de las bombas de insulina actuales con algoritmos avanzados de automatización como sistemas híbridos de asa cerrada y sistemas de asa cerrada que al parecer tienen

resultados clínicos superiores, lo cual puede cambiar relación incremental de costo efectividad. Por lo anterior, se sugiere continuar con la realización de más evaluaciones económicas teniendo en cuenta los hallazgos realizados en esta revisión sistemática para continuar aportando a la casuística internacional.

Financiación

Este estudio no fue financiado por ninguna entidad externa, los gastos incurridos fueron solventados por los investigadores.

Conflicto de intereses

Uno de los autores trabaja como especialista clínico en Medtronic. Los autores declaran su completa independencia durante todo el proceso de investigación y son los únicos responsables por los métodos, resultados y conceptos contenidos en este manuscrito.

Referencias

1. World Health Organization. Diabetes [Internet]. [cited 2020 Oct 28]. Available from: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1
2. Federation ID. IDF DIABETES ATLAS Ninth edition 2019. 2019.
3. Guariguata L, Whiting D, Weil C, Unwin N. The International Diabetes Federation diabetes atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2011 Dec [cited 2020 Nov 26];94(3):322–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22100977/>
4. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2020 Nov 26];157. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31518657/>
5. ADA ADA. Standards of Medical Care in diabetes—202 [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 26]. Available from: https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2019/12/20/43.Supplement_1.DC1/Standards_of_Care_2020.pdf
6. Tamborlane W V, Press CM. Insulin infusion pump treatment of Type I diabetes. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 1984;31(3):721–34. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L14079119&from=export>
7. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, et al. Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections the gold randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;317(4):379–87.
8. Wong JC, Foster NC, Maahs DM, Raghinaru D, Bergenstal RM, Ahmann AJ, et al. Real-time continuous glucose monitoring among participants in the T1D exchange clinic registry. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2021 May 20];37(10):2702–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25011947/>
9. Ovalle F. Continuous Glucose Monitoring and Intensive Treatment of Type 1

- Diabetes. *Yearb Endocrinol.* 2009;2009:34–5.
10. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, Kordonouri O, Binder E, Schierloh U, et al. Association of insulin pump therapy vs insulin injection therapy with severe hypoglycemia, ketoacidosis, and glycemic control among children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2017 Oct 10 [cited 2021 May 20];318(14):1358–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29049584/>
 11. Haynes A, Hermann JM, Miller KM, Hofer SE, Jones TW, Beck RW, et al. Severe hypoglycemia rates are not associated with HbA1c: a cross-sectional analysis of 3 contemporary pediatric diabetes registry databases. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2021 May 20];18(7):643–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27878914/>
 12. Birkebaek NH, Drivvoll AK, Aakeson K, Bjarnason R, Johansen A, Samuelsson U, et al. Incidence of severe hypoglycemia in children with type 1 diabetes in the Nordic countries in the period 2008–2012: Association with hemoglobin A1c and treatment modality. *BMJ Open Diabetes Res Care* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2021 May 20];5(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28761652/>
 13. Maahs DM, Hermann JM, Holman N, Foster NC, Kapellen TM, Allgrove J, et al. Rates of diabetic ketoacidosis: International comparison with 49,859 pediatric patients with type 1 diabetes from England, Wales, the U.S., Austria, and Germany. *Diabetes Care* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2021 May 20];38(10):1876–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26283737/>
 14. Zabeen B, Craig ME, Virk SA, Pryke A, Chan AKF, Cho YH, et al. Insulin Pump Therapy Is Associated with Lower Rates of Retinopathy and Peripheral Nerve Abnormality. Wilkinson-Berka JL, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016 Apr 6;11(4):e0153033. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0153033>
 15. Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, Shalitin S, Lazar L, Fayman G, et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: A randomized open crossover trial. *Pediatrics* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2021 May 20];112(3 I):559–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12949284/>
 16. Opiari-arrigan L, Fredericks EM, Burkhart N, Dale L, Hodge M, Foster C. Continuous subcutaneous insulin infusion benefits quality of life in preschool-age children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2007 Dec [cited 2021 May 20];8(6):377–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18036064/>
 17. Wan W, Skandari MR, Minc A, Nathan AG, Zarei P, Winn AN, et al. Cost-effectiveness of Initiating an Insulin Pump in T1D Adults Using Continuous Glucose Monitoring Compared with Multiple Daily Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Trial. *Med Decis Mak* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2021 May 19];38(8):942–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30403576/>
 18. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* [Internet]. 2015;4(1):1. Available from: <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>
 19. Methods for the economic evaluation of health care programme. Third edition - Research Database, The University of York [Internet]. [cited 2021 May 19]. Available from: [https://pure.york.ac.uk/portal/en/publications/methods-for-the-economic-evaluation-of-health-care-programme-third-edition\(e43f24cd-099a-4d56-97e6-6524afaa37d1\)/export.html](https://pure.york.ac.uk/portal/en/publications/methods-for-the-economic-evaluation-of-health-care-programme-third-edition(e43f24cd-099a-4d56-97e6-6524afaa37d1)/export.html)
 20. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS)-explanation and elaboration: A report of the ISPOR health economic evaluation publication guidelines good reporting practices task force. *Value Heal* [Internet]. 2013 Mar [cited 2021 May 19];16(2):231–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23538175/>

21. Blair JC, McKay A, Ridyard C, Thornborough K, Bedson E, Peak M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injection regimens in children and young people at diagnosis of type 1 diabetes: Pragmatic randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ*. 2019;365.
22. Gomez AM, Alfonso-Cristancho R, Orozco JJ, Lynch PM, Prieto D, Saunders R, et al. Beneficios clínicos y económicos de la terapia con bomba de insulina integrada a sistema de monitoreo continuo de glucosa en los pacientes diabéticos tipo 1 en Colombia. *Endocrinol y Nutr*. 2016 Nov 1;63(9):466–74.
23. Doubova S V., Roze S, Ferreira-Hermosillo A, Pérez-Cuevas R, Gasca-Pineda R, Barsoe C, et al. Cost-effectiveness of the use of the continuous subcutaneous insulin infusion pump versus daily multiple injections in type 1 diabetes adult patients at the Mexican Institute of Social Security. *Cost Eff Resour Alloc* [Internet]. 2019;17(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12962-019-0187-2>
24. St Charles M, Lynch P, Graham C, Minshall ME. A cost-effectiveness analysis of continuous subcutaneous insulin injection versus multiple daily injections in type 1 diabetes patients: A third-party us payer perspective. *Value Heal*. 2009;12(5):674–86.
25. Wan W, Skandari MR, Minc A, Nathan AG, Zarei P, Winn AN, et al. Cost-effectiveness of Initiating an Insulin Pump in T1D Adults Using Continuous Glucose Monitoring Compared with Multiple Daily Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Trial. *Med Decis Mak*. 2018 Nov 1;38(8):942–53.
26. Zijlstra E, Heinemann L, Fischer A, Kapitza C. A Comprehensive Performance Evaluation of Five Blood Glucose Systems in the Hypo-, Eu-, and Hyperglycemic Range. *J Diabetes Sci Technol* [Internet]. 2016;10(6):1316–23. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L614100461&from=export>
27. Charles MES, Sadri H, Minshall ME, Tunis SL. Health economic comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections of insulin for the treatment of adult type 1 diabetes in Canada. *Clin Ther*. 2009;31(3):657–67.
28. Scuffham P, Carr L. The cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily injections for the management of diabetes. *Diabet Med*. 2003;20(7):586–93.
29. Cummins E, Royle P, Snaith A, Greene A, Robertson L, McIntyre L, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. NIHR Health Technology Assessment programme: NIHR Health Technology Assessment programme; 2010.
30. Heller S, White D, Lee E, Lawton J, Pollard D, Waugh N, et al. A cluster randomised trial, cost-effectiveness analysis and psychosocial evaluation of insulin pump therapy compared with multiple injections during flexible intensive insulin therapy for type 1 diabetes: The REPOSE Trial. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2017;21(20):1–277.
31. Roze S, Valentine WJ, Zakrzewska KE, Palmer AJ. Health-economic comparison of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injection for the treatment of Type 1 diabetes in the UK. *Diabet Med*. 2005;22(9):1239–45.
32. Kamble S, Schulman KA, Reed SD. Cost-effectiveness of sensor-augmented pump therapy in adults with type 1 diabetes in the United States. *Value Heal* [Internet]. 2012;15(5):632–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2012.02.011>
33. Herman WH, Braffett BH, Kuo S, Lee JM, Brandle M, Jacobson AM, et al. The 30-year cost-effectiveness of alternative strategies to achieve excellent glycemic control in type 1 diabetes: An economic simulation informed by the results of the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications (DCCT/EDIC). *J Diabetes Complications*. 2018 Oct 1;32(10):934–9.
34. Wan W, Skandari MR, Minc A, Nathan AG, Winn A, Zarei P, et al. Cost-effectiveness of continuous glucose monitoring for adults with type 1 diabetes compared with self-monitoring of blood glucose: The DIAMOND randomized trial. *Diabetes Care*. 2018;41(6):1227–34.
35. Scuffham P, Carr L. The cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin

- infusion compared with multiple daily injections for the management of diabetes. *Diabet Med* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2021 Jul 5];20(7):586–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12823242/>
36. Pickup J. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* [Internet]. 2002 Mar 23;324(7339):705–705. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.324.7339.705>
 37. Linkeschova R, Raoul M, Bott U, Berger M, Spraul M. Less severe hypoglycaemia, better metabolic control, and improved quality of life in Type 1 diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy; an observational study of 100 consecutive patients followed for a mean of 2 years. *Diabet Med* [Internet]. 2002 Sep;19(9):746–51. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1464-5491.2002.00713.x>
 38. Comparative Effectiveness and Costs of Insulin Pump Therapy for Diabetes [Internet]. [cited 2021 Jul 5]. Available from: <https://www.ajmc.com/view/comparative-effectiveness-and-costs-of-insulin-pump-therapy-for-diabetes>
 39. St Charles M, Lynch P, Graham C, Minshall ME. A Cost-Effectiveness Analysis of Continuous Subcutaneous Insulin Injection versus Multiple Daily Injections in Type 1 Diabetes Patients: A Third-Party US Payer Perspective. *Value Heal* [Internet]. 2009 Jul;12(5):674–86. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301510607292>
 40. Roze S, Saunders R, Brandt AS, de Portu S, Papo NL, Jendle J. Health-economic analysis of real-time continuous glucose monitoring in people with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2015;32(5):618–26.