

Consejería de Salud
Agencia de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias de
Andalucía

Observatorio de Tecnologías
Emergentes

Ficha de tecnología

Sistemas Mínimamente
Invasivos para Monitorización
Continua de la Glucemia

Sevilla, Octubre 2005

Ficha 3/2005



Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1
41020 Sevilla - ESPAÑA (SPAIN)
Teléfono +34 955006638, Fax +34 955006677
Email: aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Directora: Purificación Gálvez Daza

www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA

Autores: Aurora Llanos, Román Villegas
Documentación: Antonio Romero Tabares

Esta ficha se ha realizado después de haber sido propuesta por la Dirección del Plan Integral de Diabetes, y priorizada por la Comisión Asesora de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Los autores del presente informe declaran que no están sujetos a ningún conflicto de intereses, relacionado con el tema tratado, que pueda afectar al diseño, el análisis o la presentación de resultados de dicho informe.

ÍNDICE

PUNTOS CLAVE	5
DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA.....	6
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	8
EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	9
REFERENCIAS	15
ANEXO 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	17

La **misión** del Observatorio de Tecnologías Emergentes es detectar y vigilar la evolución de las tecnologías sanitarias emergentes en los principales campos diagnósticos y terapéuticos, y proporcionar herramientas que anticipen el impacto de las tecnologías emergentes con la finalidad de aportar información oportuna y relevante para ayudar a la toma de decisiones en el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA).

Los **objetivos** específicos son:

- ❖ las existentes– con impacto potencial sobre el SSPA.
- ❖ detectadas.
- ❖ niveles de decisión del SSPA.

La **metodología** se basa en una búsqueda estructurada en bases prefijadas, lectura crítica de la literatura localizada, síntesis de los resultados y valoración de los mismos en relación al contexto del SSPA

La búsqueda se centra en localizar ensayos clínicos aleatorizados y las bases de datos usadas son: MedLine y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library. También se busca en la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la Food and Drug Administration (FDA), la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA), la Red Europea Detección Precoz de Tecnologías (EuroScan), el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrial.gov/>) y el Registro Nacional de Investigación (<http://www.update-software.com/national/>).

Para las fichas de citostáticos se realiza una búsqueda específica entre las comunicaciones y abstracts de congresos organizados por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO).

Se realiza un análisis crítico utilizando una adaptación del U.S. Preventive Services Task Force (Harris et al. 2001) más una lista de comprobación para test diagnósticos: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Grading system for recommendations in evidence-based clinical guidelines. Notes and Checklist. Edinburgh: SIGN; 2000.

PUNTOS CLAVE

	<ul style="list-style-type: none">▪ En la actualidad existen dos sistemas de monitorización continua invasivos (el MIniMedCGMS® y el Glucoday®), con resultados similares.▪ La calidad de la mayoría de los estudios fue moderada o moderada-baja. Los principales problemas metodológicos afectaron a aspectos fundamentales de los estudios de pruebas diagnósticas: la elección del <i>gold-standard</i> y el cegamiento del resultado de las pruebas.▪ Los estudios analizados mostraron una buena correlación (por encima de 0,80) entre los diferentes sistemas de monitorización continua de glucemia y la monitorización estándar, tanto en niños como en adultos. La correlación aumentó en rangos de hiperglucemia, y se observó una tendencia a sobreestimar la frecuencia y la duración de los episodios de hipoglucemia.▪ Utilizando unos umbrales óptimos de detección (82 mg/dl para hipoglucemia y 250 mg/dl para hiperglucemia) se consiguen cifras de sensibilidad (84% y 87%, respectivamente) y especificidad (84% y 87%) aceptables, con tasas de falsos positivos altas (52% y 43%)▪ Se obtuvieron resultados contradictorios en cuanto a la mejora del control glucémico (medido en niveles de HbA1c) tanto en niños como en adultos. Sin embargo los resultados de los estudios de mejor calidad no encontraron diferencias significativas en la mejora de los HbA1c.▪ En niños, no se encontraron mejoras en la calidad de vida ni en el temor a sufrir hipoglucemia. En adultos, los principales efectos adversos recogidos consistieron en sangrado, dolor, hinchazón y hematomas, de poca relevancia clínica.▪ Los pocos datos económicos encontrados señalan que el precio en España puede estar alrededor de 690€, a lo que habría que sumar los sensores desechables (78€). No se han encontrado estudios de evaluación económica ni datos a largo plazo.
--	--

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Nombre de la tecnología:	Sistema de monitorización continua de glucemia (MIniMedCGMS ¹)
Descripción de la tecnología:	<p>El sistema de monitorización continua de la glucemia mide los niveles de glucosa en líquido intersticial de manera automática, frecuente y mínimamente invasiva. Tiene dos componentes principales: un sensor que mide la concentración intersticial de glucosa y un monitor donde se recogen los datos obtenidos por el sensor. La conexión entre ambos se realiza mediante un cable, que transmite de forma continua la señal eléctrica. El sensor, que utiliza la reacción de glucosa-oxidasa, posee un electrodo que es insertado generalmente en el tejido subcutáneo de la pared abdominal y que extrae continuamente líquido intersticial para la medición de glucosa. Las mediciones de la concentración de glucosa del fluido intersticial se realizan cada 10 segundos y se almacenan valores de glucosa media en periodos de aproximadamente 5 minutos. Se realizan un total de 288 mediciones diarias durante 72 horas, incluidos los periodos nocturnos⁽¹⁻⁸⁾.</p> <p>Los datos se almacenan en el monitor junto con un registro (introducido por cada paciente) de las comidas realizadas, las inyecciones de insulina, el ejercicio físico y los síntomas de hipoglucemia. Posteriormente los datos se vuelcan en el ordenador obteniendo así patrones de glucemia, que pueden complementarse con nuevos métodos de análisis para determinar su variabilidad^(3,4,6-8).</p> <p>La calibración del MIniMedCGMS se obtiene introduciendo los resultados de al menos 4 determinaciones de glucosa sanguínea realizadas con el método estándar de auto-monitorización, durante 24 horas⁽³⁻¹⁰⁾.</p> <p>La principal limitación que presenta el MIniMedCGMS es la imposibilidad de medir valores por debajo de 2,2 mmol/L (40 mg/dl) o por encima de 22,2 mmol/L (400 mg/dl) de glucosa del tejido intersticial^(1,3-8).</p> <p>Un nuevo sensor (GlucoDay) realiza mediciones de glucosa por técnica de microdiálisis cada segundo y almacena los valores medios cada 3 minutos, para un total de 480 mediciones por día. El rango de lectura es de 20 a 600 mg/dl y se obtienen resultados en pantalla en tiempo real. Sólo necesita una única calibración en 48 horas de monitorización⁽¹¹⁾.</p>
Estado de desarrollo de la tecnología:	La <i>Food and Drug Administration</i> (FDA) aprobó su comercialización en junio de 1999 para su uso en personas con diabetes, para la valoración de tendencias de glucemia y para complementar la información aportada por sistema de monitorización de la glucosa capilar estándar.

¹ CGMS: *Continuous Glucose Monitoring System*.

Tecnologías alternativas:	Monitorización de la glucosa mediante auto controles de niveles glucémicos (entre 3 y 6 controles diarios) obtenidos desde sangre capilar.
---------------------------	--

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Tipo de Tecnología:	DIAGNÓSTICO
Ámbito de aplicación de la Tecnología:	AMBULATORIO
Indicaciones:	Pacientes con Diabetes Mellitus (DM) tipo 1 (en tratamiento con insulina)
Número de pacientes:	<p>DM tipo 1: Las estimaciones nacionales existentes apuntan a una incidencia de 11 a 15 casos por 100.000 personas y año en la población menor de 15 años. En Andalucía disponemos de los datos de Málaga, que reflejan una tasa de incidencia de 16,3 casos por 100.000 personas y año, con un incremento anual de 3,8%. La prevalencia total estimada en Andalucía es de 15.000 pacientes.</p> <p>(Fuentes: Plan Integral de Diabetes de Andalucía 2003-2007. Consejería de Salud)</p>

EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD

<p>Efectividad clínica:</p>	<p>Descripción y calidad de los estudios</p> <p>Se encontraron 6 estudios realizados en población pediátrica y 5 en adultos en los que se comparó el MIniMedCGMS con las determinaciones de glucosa en sangre capilar. Sólo en uno de los estudios realizados en niños y en dos de los estudios en adultos se utilizó un grupo control diferente al grupo intervención; en el resto, las dos mediciones se realizaron simultáneamente en los todos los participantes.</p> <p>Los principales problemas metodológicos fueron:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ No se realizó aleatorización en los estudios realizados en adultos, excepto en los dos que contaron con grupo control^(5,8). ▪ Sólo en uno de los estudios se cegaron los resultados de las lecturas a los pacientes y cuidadores para garantizar la comparabilidad en cuanto a las posibles intervenciones e intensidad de tratamiento realizados en ambos grupos⁽¹⁾. ▪ El método estándar con el que se comparó el dispositivo a estudio fue la determinación de glucosa en sangre capilar, excepto en tres estudios (dos en adultos^(6,11) y uno en niños⁽¹⁰⁾), donde se tomó como referencia sangre venosa (<i>gold standard</i>). ▪ Uno de los ensayos incluía una población a estudio no representativa de la población diana (voluntarios sanos)⁽⁶⁾. ▪ Sólo en uno de los estudios se indicó la realización de análisis por intención de tratar⁽¹⁾. <p>Correlación entre MIniMedCGMS y los valores de glucosa sanguínea</p> <p>La concordancia entre ambos métodos para las mediciones de glucosa en estos pacientes fue buena.</p> <p>Niños:</p> <p>El coeficiente de correlación de Pearson fue $\geq 0,79$^(2,10). La media de las diferencias entre las parejas de valores obtenidos a través de ambos métodos no fueron estadísticamente significativas⁽¹⁰⁾.</p> <p>Un 56% de los valores obtenidos por el MIniMedCGMS cumplieron los criterios propuestos por la <i>International Organisation for Standardisation</i> (ISO). No se obtuvieron diferencias significativas cuando se realizó el análisis estratificado por edad o índice de masa corporal. Sin embargo, la precisión fue ligeramente mayor para valores diurnos versus nocturnos (mediana RAD 16% vs. 19% $p=0,005$; siendo el cumplimiento de los criterios ISO 60% en los diurnos y 53% en los nocturnos; $p=0,009$)⁽¹⁰⁾. También se halló mayor exactitud cuando la glucosa</p>
-----------------------------	---

estuvo en rango hiperglucémico ($>13,33$ mmol/L) frente a valores en rango hipoglucémicos ($<3,89$ mmol/L) ($p < 0,001$ cuando comparamos resultados ISO y RAD entre ambos métodos)^(9,10).

Una de las publicaciones hacen referencia al retraso de tiempo entre MIniMedCGMS y la glucosa sanguínea después de las comidas, siendo ésta de 4 minutos cuando aumenta la glucosa y 9 minutos cuando disminuye⁽¹⁾.

Para determinar la aceptabilidad clínica de acuerdo con los valores comparados de los análisis de los dos métodos que pudieran derivar en errores de tratamiento, se evaluó el porcentaje de los datos apareados (obtenidos desde el dispositivo y desde los tests capilares) que se encontró dentro de las zonas que representan la ausencia de error en el tratamiento. También se evaluaron los casos en los que ambos métodos discreparon en más del 20%, pero no conduciendo a un error en el tratamiento. El 94% los datos apareados se mantuvieron dentro de estas zonas (considerándose clínicamente aceptable si estuvieran dentro el 96% de los datos)⁽¹⁰⁾.

Adultos:

El coeficiente de correlación de Pearson fue $\geq 0,87$ ^(5,7) cuando se comparó con la glucosa capilar y de 0,90 cuando el estándar de referencia fue la glucosa en sangre venosa⁽¹¹⁾. Sobre los 9 adultos sanos, la correlación con el *gold standard* fue 0,79⁽⁶⁾. El análisis de la media de las diferencias entre las parejas de valores obtenidos a través de ambos métodos confirma que el MIniMedCGMS infraestima ligeramente los valores reales de glucosa⁽⁷⁾.

Un 39% de los valores obtenidos por el MIniMedCGMS cumplieron los criterios propuestos por la *American Diabetes Association* (ADA), en contraste con el 71% que presentó en método de referencia⁽⁷⁾.

El coeficiente de correlación entre dos sensores colocados en el mismo paciente de forma simultánea fue de 0,84⁽⁷⁾ con un coeficiente de variación de 8,25% indicando una alta precisión del dispositivo.

La aceptabilidad clínica fue buena: el 97%⁽¹¹⁾ y el 98,9%⁽⁷⁾ de los datos apareados se mantuvieron dentro de las zonas que no conducen a errores en el tratamiento.

Control metabólico

❖ Hemoglobina glicosilada (HbA1c)

Niños:

Cuando se comparó la monitorización mediante la realización de 8 determinaciones de glucosa capilar y el MIniMedCGMS, los resultados demostraron una correlación lineal directa muy similar entre la media de glucosa total y los niveles de HbA1c⁽²⁾

Chase et al.⁽³⁾, en un estudio piloto sobre 11 pacientes,

encontraron diferencias significativamente más bajas de HbA1c al mes del comienzo del estudio entre los portadores del MIniMedCGMS (disminución de 0,2% $p < 0,01$). Los valores continuaron más bajos a los 3 meses que al inicio del estudio. En el grupo control no se hallaron diferencias significativas en cuanto a la disminución de la HbA1c al mes y a los 3 meses desde el comienzo. Kaufman et al.⁽⁴⁾ encontraron resultados similares con una muestra de 47 pacientes, aunque fue difícil determinar si esta ligera disminución se debió a las recomendaciones dadas a partir de las lecturas del sensor.

Ludvigsson et al.⁽¹⁾ enmascaró los resultados de las lecturas del MIniMedCGMS y realizó las modificaciones en el tratamiento a partir de las mediciones de glucosa capilar. No hubo una mejora significativa de la HbA1c.

Adultos:

El estudio en el que se valoró la disminución de HbA1c, no encontró diferencias significativas (mejoraron ambos grupos) entre el grupo intervención y el control en las semanas 8 y 12 de seguimiento con respecto a los niveles basales⁽⁸⁾.

❖ Eventos hipoglucémicos

Niños:

El número de eventos hipoglucémicos detectados fue mayor en el grupo intervención ($12,8 \pm 1,6$ por participante) que en el grupo control durante el mes del estudio ($6,7 \pm 1,1$; $p = 0,001$), a pesar de que el número de cambios en el tratamiento con insulina fue mayor entre los que llevaron el MIniMedCGMS ($11,5 \pm 1,5$ por participante en grupo intervención vs. $5,2 \pm 0,9$ en el grupo control) ($p = 0,001$)⁽³⁾.

Una diferencia importante entre ambos métodos fue que los niveles medios de glucosa durante la noche fueron más bajos (174 ± 57 mg/dl vs. 199 ± 69 mg/dl; $p < 0,001$) y el porcentaje de valores nocturnos en rango hipoglucémico fueron mayores con el MIniMedCGMS (8% vs. 2%; $p < 0,001$). Fiallo-Scharer justifica estos resultados por la probabilidad de que estas diferencias sean debidas a la tendencia del MIniMedCGMS de sobreestimar la hipoglucemia durante la noche⁽²⁾.

Adultos:

En el estudio realizado sobre sujetos sanos se observó que el método de monitorización continua puede sobreestimar la duración de la hipoglucemia, ya que el tiempo empleado por el sensor para alcanzar lecturas de más de 4 mmol/L después del periodo de hipoglucemia se retrasó una media de 26 minutos con respecto a los valores de la glucosa capilar⁽⁶⁾.

Después de 12 semanas de seguimiento, Tanenberg et al.⁽⁸⁾ describieron lecturas en rango hipoglucémico (< 60 mg/dl) de duración media mayor en el grupo control comparado con el grupo intervención (81,1 minutos por evento vs. 49,4 en grupo intervención, respectivamente $p = 0,009$). No hubo diferencias en el

	<p>número de eventos por día entre ambos grupos.</p> <p>Resultados similares encontraron Bode et al.⁽⁵⁾ con diferencias significativas en el descenso medio de la duración de los eventos hipoglucémicos en el grupo que llevó el MIniMedCGMS con el sistema de alerta activado con respecto a aquellos que el MIniMedCGMS sin el modo alerta (-27,8 minutos por evento vs. -4,5 minutos; p=0,03). Resultados similares a los encontrados cuando se comparó un primer periodo con modo alerta inactivo con un segundo periodo con modo activo dentro del grupo intervención. No hubo diferencias en cuanto a las lecturas en rango hiperglucémico.</p> <p>❖ Excursiones glucémicas (Niños)</p> <p>El MIniMedCGMS parece proporcionar una medida más robusta que la realización de 8 determinaciones de glucosa capilar, en excursiones glucémicas relacionados con la comida (medida como la diferencia entre el valor de la glucosa preprandial correspondiente al tiempo en el que se había realizado el test capilar y el valor máximo del sensor dentro de las 3 horas siguientes a dicho test) y de índices de variabilidad total de la glucosa (siendo de 2 a 4 veces mayor la detección en los métodos evaluados)⁽²⁾.</p> <p>Detección de hipoglucemia e hiperglucemia. Sensibilidad y especificidad del dispositivo (Adultos)</p> <p>Cuando el umbral para la detección de eventos hipoglucémicos se fijó en 70 mg/dl, Bode et al.⁽⁵⁾ hallaron valores de sensibilidad y especificidad de 67% y 90% respectivamente, con un 47% de falsos positivos. El umbral óptimo de alerta de hipoglucemia fue 82 mg/dl (sensibilidad de 84%; especificidad de 84%; falsos positivos de 52%). El área bajo curva ROC² fue 0,91 (IC 95% = 0,90-0,92). A medida que disminuye el umbral, disminuye la sensibilidad y aumenta la especificidad (para valores <55 mg/dl la sensibilidad es de 0,33 y la especificidad de 0,96)⁽⁷⁾.</p> <p>Para la detección de hiperglucemias (>250 mg/dl), la sensibilidad fue del 63% y la especificidad del 97%, con un 19% de falsos positivos. Área bajo curva ROC fue 0,95 (IC 95% = 0,94-0,95). El umbral óptimo de alerta de hiperglucemia fue 192 mg/dl (sensibilidad de 87%; especificidad de 87%; falsos positivos de 43%)⁽⁷⁾.</p> <p>Calidad de vida y satisfacción (Niños)</p> <p>Chase et al.⁽³⁾ evaluaron la calidad de vida (DCCT Quality of Life Questionnaires) y el temor a sufrir hipoglucemia en el</p>
--	---

² La curva ROC es una representación gráfica que relaciona los valores de sensibilidad y especificidad (en este caso el complementario de la especificidad) en pruebas diagnósticas con resultados continuos, y que permite determinar el mejor punto de corte o el umbral óptimo.

	<p>grupo intervención y en el grupo control, sin encontrar diferencias significativas en ninguno de ellos al mes o a los 3 meses desde el inicio del estudio.</p>
Riesgos y seguridad:	<p>No se refirieron efectos adversos⁽¹⁰⁾ entre la población pediátrica.</p> <p>En adultos, los efectos secundarios fueron de intensidad baja o moderada y consistieron en sangrado, dolor, hinchazón y hematomas que se resolvieron al retirar el sensor^(5,8). En otros estudios no se registraron reacciones adversas^(7,11).</p>
Estudios en marcha	<p>Se encuentran en marcha tres ensayo clínico fase IV en niños: <i>Continuous Glucose Monitoring in Children With Type 1 Diabetes Mellitus</i>, <i>Assessing Continuous Glucose Monitors in Healthy Children</i> y <i>Continuous Glucose Monitors for Children With Diabetes Mellitus</i>.</p> <p>En adultos: <i>Continuous glucose monitoring in type 2 diabetes, MITRE - Minimally Invasive Technology Role and Evaluation: A randomised control trial to compare minimally invasive glucose monitoring devices to conventional monitoring in the management of insulin treated diabetes mellitus</i>.</p> <p>Según hemos identificados en registros de ensayos clínicos, actualmente está en desarrollo su aplicación para el manejo de pacientes con patologías asociadas a la diabetes (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de apnea del sueño, fallo renal), en el seguimiento de pacientes en estado crítico y en el embarazo, así como para conocer la incidencia de hipoglucemia (<i>Examination of the incidence of hypoglycaemia using continuous glucose monitoring system in patients with Type 2 Diabetes</i>).</p> <p>Por otra parte, en España, se está llevando a cabo el proyecto RECORD (registro continuo de la glucemia en sujetos de alto riesgo para la diabetes tipo 2 con el objetivo de evaluar si la monitorización continua de la glucemia es viable y útil para contrastar el diagnóstico y predecir la evolución durante la prediabetes tipo 2.</p>

ASPECTOS ECONÓMICOS

Estudios de Evaluación económica:	No se han localizado estudios de evaluación económica.
Coste por unidad y precio:	<p>El coste por unidad en EE.UU. es de 1.995\$, lo que incluye el monitor y los distintos componentes.</p> <p>Según datos de la Universidad de Valencia, el precio en España sería de 690€, a lo que habría que sumar los sensores desechables (78€).</p> <p>(FUENTE: Harvard Pilgrim Health Care. Continuous Glucose Monitoring Systems. Diciembre 2003 y Maria J. Lopez-Garacia. Monitorización del control metabólico continuo/discontinuo. Universidad de Valencia. Unidad Endocrinología Infantil - Hospital Clínico)</p>

REFERENCIAS

1. Ludvigsson J, Hanas R. Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. *Pediatrics* 2003; 111 (5 Pt 1): 933-938
2. Fiallo-Scharer R. Eight-point glucose testing versus the continuous glucose monitoring system in evaluation of glycemic control in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (6): 3387-3391
3. Chase HP, Kim LM, Owen SL, MacKenzie TA, Klingensmith GJ, Murttfeldt R, et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 2001; 107 (2): 222-226
4. Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, Carpenter S, Fisher LK, Pitukcheewanont P. A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2001; 24 (12): 2030-2034
5. Bode B, Gross K, Rikalo N, Schwartz S, Wahl T, Page C, et al. Alarms based on real-time sensor glucose values alert patients to hypo- and hyperglycemia: the guardian continuous monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2004; 6 (2): 105-113
6. Cheyne EH, Cavan DA, Kerr D. Performance of a continuous glucose monitoring system during controlled hypoglycaemia in healthy volunteers. *Diabetes Technol Ther* 2002; 4 (5): 607-613
7. Guerci B, Floriot M, Bohme P, Durain D, Benichou M, Jellimann S, et al. Clinical performance of MIniMedCGMS in type 1 diabetic patients treated by continuous subcutaneous insulin infusion using insulin analogs. *Diabetes Care* 2003; 26 (3): 582-589
8. Tanenberg R, Bode B, Lane W, Levetan C, Mestman J, Harmel AP, et al. Use of the Continuous Glucose Monitoring System to guide therapy in patients with insulin-treated diabetes: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004; 79 (12): 1521-1526
9. Tansey MJ, Beck RW, Buckingham BA, Mauras N, Fiallo-Scharer R, Xing D, et al. Accuracy of the modified Continuous Glucose Monitoring System (MIniMedCGMS) sensor in an outpatient setting: results from a diabetes research in children network (DirecNet) study. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7 (1): 109-114
10. Diabetes Research In Children Network (Direcnet) Study Group. The accuracy of the MIniMedCGMS in children with type 1 diabetes: results of the diabetes research in children network (DirecNet) accuracy study. *Diabetes Technol Ther* 2003; 5 (5): 781-789

11. Maran A, Crepaldi C, Tiengo A, Gras G, Vitali E, Pagano G, et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring in diabetic patients: a multicenter analysis. *Diabetes Care* 2002; 25 (2): 347-352

ANEXO 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

MEDLINE

- #1. "Diabetes-Mellitus-Type-1"/ diagnosis , economics
- #2. "Diabetes-Mellitus-Type-2"/ diagnosis , economics
- #3. "Diabetic-Ketoacidosis"/ diagnosis , economics
- #4. "Diabetes-Complications"/ diagnosis , economics
- #5. #1 or #2 or #3 or #4
- #6. diabetes in ti,ab
- #7. (continuous glucose monitoring) in ti,ab
- #8. (continuous blood glucose monitoring) in ti,ab
- #9. (subcutaneous glucose sensor) in ti,ab
- #10. glucoWatch in ti,ab
- #11. #5 or #6
- #12. #7 or #8 or #9 or #10
- #13. #11 and #12
- #14. (animal or nonhuman) not human
- #15. #13 not #14
- #16. #15 and (PT = "CLINICAL-TRIAL")
- #17. #15 and (PT = "CONTROLLED-CLINICAL-TRIAL")
- #18. #15 and (PT = "RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIAL")
- #19. #16 or #17 or #18

EMBASE

- #1. explode "diabetes-mellitus"/ diagnosis , disease-management
- #2. "insulin-dependent-diabetes-mellitus"/diagnosis,disease-management
- #3. "juvenile-diabetes-mellitus"/ diagnosis , disease-management
- #4. "diabetic-ketoacidosis"/ diagnosis , disease-management
- #5. #1 or #2 or #3 or #4
- #6. diabetes in ti,ab
- #7. (continuous glucose monitoring) in ti,ab
- #8. (continuous blood glucose monitoring) in ti,ab
- #9. (subcutaneous glucose sensor) in ti,ab
- #10. glucoWatch in ti,ab
- #11. #5 or #6
- #12. #7 or #8 or #9 or #10
- #13. #11 and #12
- #14. (animal or nonhuman) not human
- #15. #13 not #14
- #16. (clinical trial)
- #17. controlled clinical trial
- #18. randomized controlled trial
- #19. #16 or #17 or #18
- #20. #15 and #19