

INFORME SOBRE LA EFECTIVIDAD, SEGURIDAD, COSTE-EFECTIVIDAD Y ACEPTABILIDAD DE LAS AGUJAS PARA PLUMAS DE INSULINA

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud a petición de la Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud.

Este informe valora la efectividad, la seguridad y la aceptabilidad de los diferentes tipos de agujas para pluma de insulina para pacientes con diabetes mellitus insulino dependientes, a la luz del mejor conocimiento científico disponible, y establece recomendaciones para las decisiones a adoptar por parte del Servicio Canario de la Salud. Además de la gestión documental y científica de las fuentes de información consultadas, se ha contado con la participación de expertos que han colaborado en la revisión externa de una versión previa del documento y con representantes de los pacientes y de las industrias implicadas que han aportado documentación y han presentado alegaciones a versiones previas del informe. Las recomendaciones son responsabilidad de los autores, están fundamentadas en la revisión de las pruebas científicas disponibles y han sido formuladas a partir de conocimiento disponible que ha sido considerado válido, tras haber recibido y valorado todas las opiniones aportadas por los revisores externos, pacientes e industria.

Fecha de solicitud del informe: 4 de septiembre de 2014

Fecha de primera versión del informe: 21 de octubre de 2014

Fecha de informe definitivo: 17 de diciembre de 2014

Responsable y persona de contacto: Pedro Serrano Aguilar (Jefe de Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud)

Autores del informe: Lilisbeth Perestelo Pérez, Cristina Valcárcel Nazco, Sybille Kaiser Girardot (Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud. Fundación Canaria de Investigación y Salud)

Documentalista: Leticia Cuéllar Pompa (Fundación Canaria de Investigación y Salud)

Resumen:

Tecnología evaluada: Agujas para plumas de insulina

Indicación: Inyección subcutánea de insulina mediante plumas precargadas

Efectividad, seguridad y aceptabilidad: Se incluyeron un total de 19 referencias que informaron sobre 15 estudios: 4 revisiones sistemáticas y 9 ensayos clínicos cruzados aleatorizados (publicados en 15 referencias, 6 de las cuales se habían considerado en las 4 RS incluidas en esta revisión).

En general, la evidencia científica muestra que las agujas más pequeñas (< 8mm) están asociadas a un menor riesgo de inyecciones intramusculares sin afectar negativamente al control glucémico de los pacientes. En población infantil, no se recomienda en ningún caso agujas de 8 ó 12,7 mm.

En pacientes obesos, los estudios demuestran que las agujas tradicionalmente utilizadas de 12,7 mm no producen menos fugas de insulina ni un menor número de eventos hipoglucémicos que las agujas de menor longitud, siendo, estas últimas, además, mejor toleradas por los pacientes.

En general, las agujas de diámetro estrecho (30-32G), diseñada con tecnología de pared fina y con una longitud < 8mm, puede reducir el dolor autopercebido por los pacientes e incrementar su satisfacción con el tratamiento, aunque esto no se ha podido demostrar en estudios con enmascaramiento de la aguja, ni en estudios a medio y largo plazo.

Una técnica adecuada de la inyección de insulina puede facilitar el control glucémico al maximizar la absorción de la insulina y minimizar el dolor asociado a la inyección, favoreciendo así la adherencia al tratamiento. La selección de la aguja es un componente a considerar, conjuntamente con la identificación de la zona y el adecuado entrenamiento del paciente o cuidador sobre la técnica de inyección más apropiada.

Recomendación:

- Se recomienda enfatizar la importancia de la adecuada educación diabetológica sobre la técnica y las zonas de inyección más apropiadas, con el fin de facilitar el control glucémico, maximizando la absorción de la insulina y minimizando el dolor asociado a la inyección, así como la adherencia al tratamiento.
- Se recomienda el uso de agujas para plumas de insulina con una longitud < 8mm y con un diámetro estrecho (30-32G), tanto en niños y adultos con normo o sobrepeso.
- Se recomienda tener en cuenta las preferencias del paciente y profesional para la elección de la longitud óptima de la aguja.
- Se precisa disponer de estudios de coste-efectividad a medio-largo plazo, en los que se comparen los costes y resultados en salud de los diferentes tipos de aguja.
- Se recomienda la realización de estudios primarios en los que se evalúe: a) un test de caracterización objetiva sobre las especificaciones técnicas, envasado, etiquetado y los resultados de salud relevantes para los pacientes a corto, medio y largo plazo; así como b) un test de percepción del usuario, en el que se evalúen los productos en condiciones normales de utilización.

1. ANTECEDENTES Y OBJETIVOS DEL INFORME

1.1. Antecedentes

La diabetes mellitus (DM) abarca un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia debida a defectos en la secreción y/o en el mecanismo de acción de la insulina. La hiperglucemia crónica se asocia, a largo plazo, con complicaciones que afectan a órganos diana como ojos, riñones, sistema nervioso y sistema circulatorio (GPC sobre Diabetes Mellitus tipo 1, 2012). Ya sea por una deficiencia total de secreción de insulina como ocurre en DM1, o por una insulinopenia progresiva debido a una resistencia a la insulina con o sin deficiencia secretora por parte del páncreas como pasa en DM2. La vía usual de administración es mediante jeringas desechables (cada vez menos utilizadas por parte de los pacientes) o plumas precargadas.

Para que la insulina se absorba correctamente debe inyectarse, preferiblemente, en el tejido subcutáneo del abdomen, donde se ha demostrado una más rápida absorción, muslos o brazos (Hansen 2011). Por tanto, una correcta elección del tamaño de la aguja es crucial para conseguir un tratamiento efectivo y seguro.

En los últimos años, a través de diferentes técnicas objetivas de medida, como son la resonancia magnética nuclear, la tomografía axial computarizada y la ecografía, se ha evidenciado que el grosor del tejido subcutáneo es menor del esperado y, por tanto, no es necesario el uso de agujas de mayor longitud para una correcta administración de un tratamiento auto-inyectable (Gibney 2010). Las agujas de 12,7mm han quedado obsoletas para pacientes adultos y las de 8mm ya no se recomiendan en niños ni en adultos que inician el tratamiento con insulina por primera vez, debido a que estudios recientes demuestran que éstas incrementan el riesgo de inyección intramuscular aumentando el riesgo de hipoglucemia y dolor (Schwartz 2004). Los estudios más actuales demuestran que las agujas más cortas son más seguras y mejor toleradas por los pacientes (Kreugel 2011). Incluso en pacientes obesos, los estudios han confirmado igual eficacia (tanto en los niveles de la HbA1c como en los niveles de fructosamina), seguridad (no reflujo, ni sangrado, ni hematomas) y menos dolor con las agujas de 4mm, 5mm y 6mm que con agujas de 8mm y 12,7mm.

Las agujas de 4mm (actualmente no comercializadas en España) muestran, además de una mejor aceptación por parte del paciente, un perfil de seguridad y un control glucémico idéntico en adultos y niños con diferentes índices de masa corporal (IMC), que con las agujas de mayor longitud (Hirsh 2012).

Paralelamente los avances tecnológicos recientes han permitido disponer de agujas cada vez más finas (calibre 31G y 32G, con 0.25-0.23 mm de diámetro externo), que son mejor valoradas por los pacientes al reducir el dolor autopercibido (Hirsh 2010). Además, pueden estar recubiertas de un lubricante de silicona que minimiza el traumatismo producido en el tejido subcutáneo en la punción (Hirsh 2012). La utilización de paredes extrafinas permite que el diámetro interno de la aguja aumente, reduciendo la resistencia y la presión necesaria para inyectar insulina (Hansen 2011). El diseño más preciso del bisel de la aguja, también parece contribuir

a favorecer la punción y la percepción de dolor, al disminuir la presión requerida en la punción, para atravesar la piel y subcutáneo.

Las dificultades inherentes a la administración de la insulina, en la cual puede desempeñar un papel el tipo de agujas utilizadas, pueden contribuir a la adherencia terapéutica y a los resultados de salud y de utilización de servicios sanitarios, tanto a corto como a largo plazo (Hirsch 2012). La adecuada y continuada educación diabetológica puede contribuir a mejorar la autogestión frente a la ansiedad, la percepción de gravedad de la enfermedad, el miedo a las agujas y al dolor, por parte del paciente.

Anualmente, desde los centros de salud de la Comunidad Autónoma de Canarias se entregan, de manera personalizada a los pacientes con DM, agujas desechables para la administración de insulina mediante plumas precargadas. La contratación del suministro de estas agujas se realiza mediante concurso público y procedimiento abierto en el que se solicitan tres lotes de agujas de 5 mm, 8 mm y 12/13 mm. En el último contrato formalizado en 2014 se otorgó a la empresa B Braun Medial SA el suministro de los dos lotes de agujas de 8 y 12/13 mm y a la empresa Becton Dickinson SA el suministro del lote de agujas de 5 mm en el Área de Salud de Tenerife (BOC núm. 119 de Lunes 23 de junio de 2014). En el caso de Gran Canaria, se solicitaron tres lotes de 5/6mm, 8mm y 12/13mm y se otorgó su suministro a la empresa B Braun Medical SA.

La Federación de Asociaciones de Diabetes de Canarias (FADICAN), en nombre de la Asociación para la Diabetes de Tenerife (ADT), de la Asociación de Diabéticos de Gran Canaria (ADIGRAN) y de la Asociación de Diabéticos de Lanzarote (ADILA), transmitió a la Dirección del Servicio Canario de Salud numerosas quejas de los pacientes por el cambio de marca de las agujas alegando un supuesto empeoramiento en la calidad de la mismas; solicitando, además, la revocación de la resolución del referido concurso público, por parte de la Consejería de Sanidad del Gobierno de Canarias. Encontrándose antecedentes de quejas muy similares, con las mismas agujas, de asociaciones de pacientes en otras comunidades autónomas¹.

A raíz de esta nueva adjudicación y de las alegaciones por parte de los pacientes, se plantea la necesidad de conocer si la utilización de agujas de diferentes características puede dar lugar a diferentes resultados en salud a corto, medio y largo plazo.

1.2. Descripción de la tecnología

Las agujas para plumas de insulina son productos sanitarios que se comercializan y distribuyen en España principalmente por las empresas: Becton, Dickinson and Company, B Braun Medical S.A., Novo Nordisk Pharma S.A. y PIC Solution. Están indicadas para el tratamiento de la DM insulino dependiente mediante plumas de auto-inyección de insulina. En el mercado se presenta en longitudes de 4mm (no

¹ <http://www.adc.cat/not/not-247-es.pdf>;
<http://www.avdiabetes.org/noticias/la-asociacion-valenciana-de-diabetes-denuncia-que-los-centros-publicos-de-gestion-privada-dispensan-las-agujas-que-sanidad-les-niega/>;
<http://www.elglobal.net/noticias-medicamento/2014-11-28/politica-sanitaria/la-generalitat-solicita-el-estudio-de-las-agujas-para-las-plumas-precargadas-de-insulina/pagina.aspx?idart=875138>.

comercializadas en España), 5mm, 6mm, 8mm y 12.7mm, según la empresa, y con calibres que van desde los 29G hasta los 33G (este último calibre no se comercializa en España). Hasta el momento de redacción de este informe, no se distribuyen en España agujas de 4mm de longitud. Además de la longitud y el diámetro, las agujas para plumas de insulina pueden variar de forma (biselado de la punta) y de tipo de siliconado, según la empresa que la fabrique. Cada aguja se presenta en un envase unitario estéril con precinto protector.

Actualmente las agujas para plumas de insulina son más finas y de alta calidad para asegurar una mayor comodidad, por lo que la re-utilización no está recomendada pudiéndose dañar la punta de la aguja causando daños en la piel.

[En los Anexos 1-3 pueden verse las Fichas técnicas facilitadas por la empresa Becton, Dickinson and Company].

1.3. Objetivo del informe

Identificar, evaluar críticamente y sintetizar el conocimiento científico disponible sobre la efectividad, seguridad, coste-efectividad y aceptabilidad de los diferentes tipos de agujas para plumas de insulina para pacientes con DM insulino dependiente y establecer recomendaciones para su utilización en el Servicio Canario de la Salud.

2. MÉTODO SEGUIDO PARA LA REALIZACIÓN DE ESTE INFORME

Revisión sistemática de la literatura.

Se realizaron búsquedas de referencias bibliográficas en MEDLINE y PREMEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library y CRD (DARE, HTA y NHS EED), hasta septiembre de 2014. La estrategia de búsqueda no se limitó por fecha ni por idioma de publicación. La estrategia de búsqueda consistió fundamentalmente en la combinación de términos relacionados con el problema clínico (Diabetes Mellitus, insulin-dependent diabetes) y con la tecnología (pen needles injection). En el Anexo 4 se puede ver de ejemplo la estrategia de búsqueda utilizada en MEDLINE a través de OVIDSP.

Los títulos y resúmenes de las referencias y de los artículos seleccionados fueron revisados por pares teniendo en cuenta los criterios de inclusión especificados de acuerdo al objetivo del estudio. También fueron revisadas las listas de referencias bibliográficas de los artículos incluidos con el fin de localizar referencias relevantes, así como otros documentos localizados mediante búsqueda en distintas páginas web y que se consideraron relevantes para documentar el informe (base de datos POP de EUnetHTA, National Guideline Clearinghouse, Guiasalud). La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas fue evaluada mediante la Escala de Oxman (Anexo 5) (Oxman 1994), cuyas puntuaciones oscilan entre 0 y 10 puntos. La escala de Oxman evalúa cinco categorías, que se puntúan con 0 (no se cumple el criterio o no se informan los datos necesarios para valorarlo), 1 (se cumple parcialmente) o 2 puntos (se cumple adecuadamente): i) definición del tema de estudio de la revisión (pregunta de investigación claramente formulada en términos de población de estudio, intervención realizada y resultados considerados), ii) selección de los artículos de la revisión (estudios con un diseño adecuado para responder a la pregunta de investigación), iii) importancia y relevancia de los artículos incluidos en la revisión (exhaustividad de la búsqueda bibliográfica), iv) valoración de la calidad de los estudios incluidos en la revisión y v) combinación de los resultados de los estudios incluidos en la revisión (conveniencia y adecuación de la combinación cuantitativa de resultados). La calidad metodológica de los ensayos clínicos fue valorada siguiendo los criterios del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (SIGN 2004). En ellos se valora si se evitaron o minimizaron los potenciales sesgos de selección (si la asignación de los sujetos a cada grupo fue aleatoria y si se hizo la aleatorización de manera adecuada, si se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización y si eran los dos grupos similares al inicio del estudio), de desgaste o pérdida (si las pérdidas se describieron adecuadamente, si se realizó análisis por intención de tratar y si hubo diferencia entre grupos en las pérdidas de seguimiento), de detección (si se mantuvieron ciegos los pacientes, los profesionales sanitarios y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido) y de seguimiento (si la proporción de seguimiento completo fue mayor del 80%, si, aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo y si los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible). Estos criterios del SIGN adaptados al español se recogen en el Anexo 6 del presente informe.

Se realizó una síntesis narrativa de los artículos incluidos con tabulación de resultados.

Los criterios de selección fueron los siguientes:

Tipo de estudio:

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) cuyos objetivos fueran evaluar la efectividad, seguridad, aceptabilidad y/o coste-efectividad de las agujas para plumas de insulina en pacientes con diabetes tratados con insulina. Se incluyeron también revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica y evaluaciones económicas. Se excluyeron los estudios observacionales (cuantitativos o cualitativos).

Tipo de participantes:

Se incluyeron pacientes de todas las edades y sexos, tratados en el ámbito ambulatorio o ingresados en cualquier especialidad hospitalaria, siempre y cuando el paciente tuviera DM (tipo 1 o 2) y fuese insulino dependiente (bajas o altas dosis). Se excluyeron estudios experimentales en animales.

Tipos de intervenciones:

Para ser incluido el estudio debía evaluar la efectividad, seguridad, aceptabilidad o coste-efectividad de las agujas para plumas de insulina. Se excluyeron estudios que evaluaban otros dispositivos para el suministro de insulina (jeringas, bombas de insulina).

Tipos de medidas de resultado:

Se tuvieron en cuenta las características físicas de la aguja (longitud, diámetro, geometría) y su impacto sobre medidas de resultado clínicas (HbA1c, fructosamina, glucemia en ayuna, glucosa promedio, glucosa promedio por la noche, amplitud media de las excursiones glucémicas), de seguridad (eventos adversos y complicaciones derivadas del uso de las agujas, como dolor, sangrado, hematomas, abscesos, hinchazón, fugas, goteo o derrame de insulina, rotura de la aguja; cambios en el control metabólico, como hiperglucemias o hipoglucemias), de aceptabilidad, usabilidad y preferencias del paciente, y de coste-efectividad (costes y ratios coste-efectividad).

Idioma de la publicación:

Los artículos debían estar publicados en inglés o español para ser seleccionados.

3. RESULTADOS

La estrategia de búsqueda dio como resultado 563 referencias bibliográficas (444 desde el año 2000) una vez descartados duplicados y publicaciones en otros idiomas distintos de español e inglés. A partir de títulos y resúmenes se seleccionaron 61 referencias de interés potencial y a partir de la lectura de texto completo se seleccionaron para la revisión 17 referencias. La búsqueda manual identificó 2 referencias más que fueron incluidas. Por lo tanto, finalmente se incluyeron un total de 19 referencias que informaron sobre 15 estudios: 4 revisiones sistemáticas y 9 ensayos clínicos cruzados aleatorizados (publicados en 15 referencias, 6 de las cuales se habían considerado en las 4 RS incluidas en esta revisión). No se identificaron estudios de evaluación económica. De aquí en adelante, los estudios incluidos serán mencionados con el nombre del primer autor y el año de publicación.

En la Figura 1 se muestra el proceso de selección de estudios.

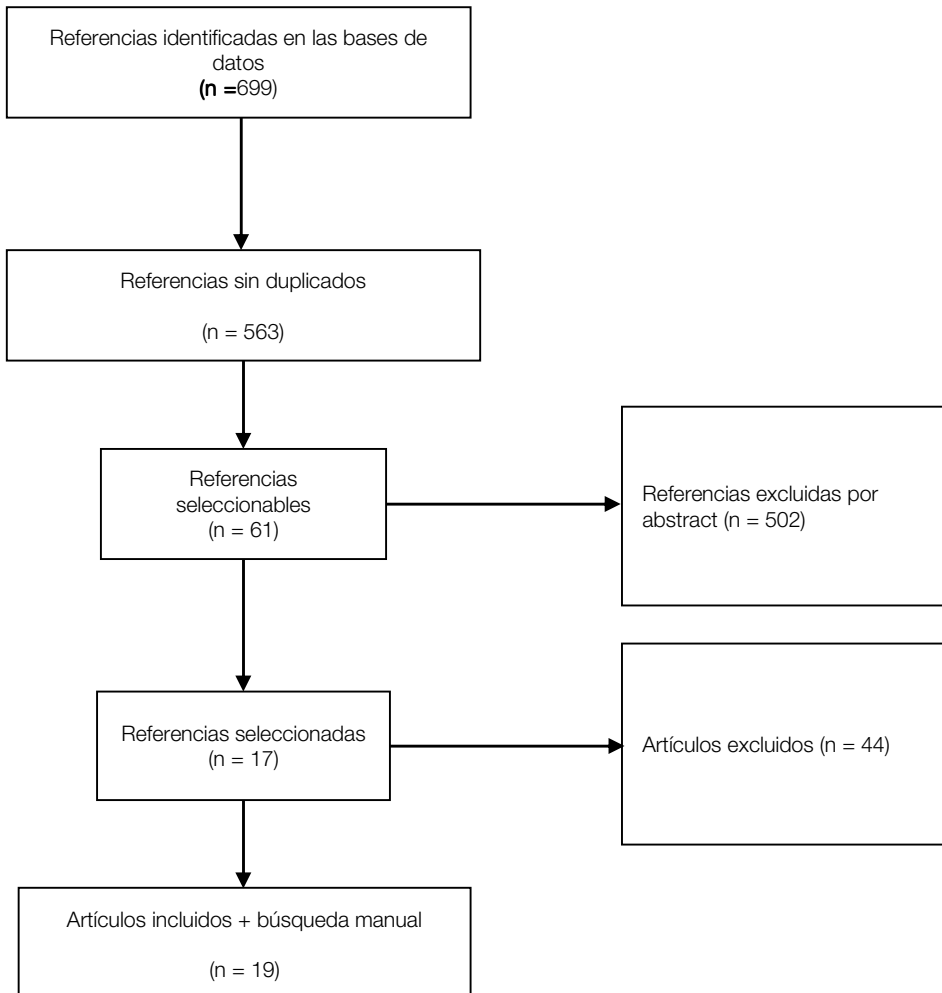


Figura 1. Proceso de selección de estudios

3.1. Calidad metodológica

3.1.1. Revisiones sistemáticas

Para evaluar la calidad metodológica de las RS incluidas en esta revisión, se utilizó la escala de calidad de Oxman (Oxman 1994). En la Tabla 1 se puede encontrar la descripción de las puntuaciones de calidad de cada RS.

Las puntuaciones globales obtenidas fueron bajas. La puntuación más alta la obtuvo la revisión de Frid et al (Frid 2010) con 5 puntos sobre un total de 10, seguida de dos revisiones que obtuvieran una puntuación global de 4 (Korytkowski 2005 y Aronson 2012). La puntuación global más baja la obtuvo la revisión de Hansen et al (Hansen 2011) con 3 puntos.

En el apartado “Tema claramente definido”, dos de las revisiones fueron calificadas con la máxima puntuación (Korytkowski 2005 y Aronson 2012) y las otras dos con una puntuación intermedia (Hansen 2011 y Frid 2010).

En el apartado “Tipo de artículos adecuados”, Frid et al (Frid 2010) obtuvo la máxima puntuación, Hansen et al (Hansen 2011) obtuvo una puntuación intermedia y dos revisiones fueron calificadas con un 0 (Korytkowski 2005 y Aronson 2012).

En el apartado “Importancia y relevancia de los estudios incluidos”, todas las revisiones obtuvieron la máxima puntuación, excepto Hansen et al (Hansen 2011) que fue calificada con un 1 punto.

En lo que respecta a la cuestión central de la calidad de los artículos seleccionados, todas las revisiones obtenidas fueron puntuadas con un 0.

En ninguna de las RS incluidas se llevaba a cabo la combinación de resultados por lo que este apartado no pudo ser evaluado en ningún caso y obtuvo una puntuación de 0 en la escala de calidad.

Tabla 1. Calidad de las RS (Oxman et al., 1994)						
Estudio	Puntuación (/10)	Tema (/2)	Selección (/2)	Importancia y relevancia (/2)	Calidad (/2)	Combinación de resultados (/2)
Aronson (2012)	4	2	0	2	0	0
Hansen (2011)	3	1	1	1	0	0
Frid (2010)	5	1	2	2	0	0
Korytkowski (2005)	4	2	0	2	0	0

3.1.2. Ensayos clínicos cruzados aleatorizados

La evaluación de la calidad de las 12 publicaciones correspondientes a ECA incluidas en esta revisión se muestra en la Tabla 2. Los 3 estudios restantes corresponden a *abstracts* de congresos y por lo tanto no se las incluye en este apartado.

A pesar de que todos los ensayos incluidos se describieron como aleatorios, 3 no especificaron ni el tipo de aleatorización ni el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización (Hirsch 2012a, Hirsch 2012b y Kreugel 2011). Nagai et al. (Nagai 2013) y Asakura et al. (Asakura 2006) trataron de evitar el sesgo de selección, ocultando la asignación a los grupos mediante el uso de sobres opacos cerrados. En el resto de estudios no está claro o no se informa el método de ocultación utilizado en la aleatorización.

Todos los ensayos evaluados fueron abiertos y tres de ellos, Hirsch et al. (Hirsch 2012b), Ignaut et al. (Ignaut 2012) y Schwartz et al. (Schwartz 2004), enmascararon únicamente a los pacientes.

En todos los ECA se aporta o se pudo obtener la tasa de pérdidas a excepción de Iwanaga et al. (Iwanaga 2009) en donde no se informa de manera clara sobre el seguimiento. En el resto de estudios, se completó el seguimiento clínico de al menos un 90% de los participantes inicialmente incluidos en el estudio. Las razones para la exclusión y/o abandono se detallaron en todos los estudios, a excepción de Nagai et al. (Nagai 2013) y de Iwanaga et al. (Iwanaga 2009). Sólo dos de los ECA indican que los análisis se realizaron según el principio de intención de tratar (AIT).

En base a estos criterios, se evaluó el riesgo de sesgo para cada ensayo y se decidió que uno de ellos presentaba un alto riesgo de sesgo (Hirsch 2012b), 5 presentaban un riesgo medio (Hirsch 2012a, Kreugel 2011, Hirsch 2010, Iwanaga 2009 y Asakura 2006) y 6 ensayos presentaban alguna probabilidad de sesgo (Nagai 2013, Ignaut 2012, Miwa 2012, McKay 2009, Miyakoshi 2007 y Schwartz 2004).

Especial interés para este informe tiene la valoración de los posibles sesgos relacionados con la valoración del dolor y las preferencias de los pacientes, en función de la longitud, diámetro y geometría de la punta de la aguja. En este sentido, solo tres de los estudios evaluados (Hirsch 2012b, Ignaut 2012 y Schwartz 2004) llevaron a cabo el enmascaramiento de los pacientes para medir el dolor.

Agujas para plumas de insulina

Tabla 2. Evaluación de la calidad de los ECA (SIGN 2004)														
Estudio	Formulación de la pregunta	Aleatorización		Cegamiento			Comparabilidad basal	Grupos tratados de igual modo	Medición de resultados	Seguimiento		AIT	Resultados comparables	EVALUACIÓN GENERAL
		Aleatorización verdadera	Ocultamiento aleatorización	Pacientes	Clínicos	Examinadores				Razones abandono	% de seguimiento			
Nagai 2013	A	A	A	C	C	C	NI	A	A	NI	94%	NI	NA	+
Hirsch 2012a	A	NC	NI	C	C	C	A	A	A	A	94%	NI	NI	+/-
Hirsch 2012b	A	C	NI	A	C	C	NI	A	B	A	99%	NI	NI	-
Ignaut 2012	A	B	NI	A	C	C	NI	A	A	A	100%	NI	NI	+
Miwa 2012	A	A	NI	C	C	C	NI	A	A	A	93%	NI	NA	+
Kreugel 2011	A	NI	NI	C	C	C	C	A	A	A	97%	NI	NI	+/-
Hirsch 2010	A	A	C	C	C	C	NI	A	A	A	97%	NI	NI	+/-
McKay 2009	A	A	NC	C	C	C	NI	A	A	A	91%	A	NI	+
Iwanaga 2009	A	A	NC	C	C	C	A	A	A	NC	NC	NI	NI	+/-
Miyakoshi 2007	A	A	NC	C	C	C	B	A	A	A	100%	NI	NA	+
Asakura 2006	A	A	A	C	C	C	NI	A	B	A	91%	NI	NI	+/-
Schwartz 2004	A	A	C	A	C	C	NA	A	A	A	90%	A	NI	+

A: se cumple adecuadamente; B: se cumple parcialmente; C: no se cumple adecuadamente; NI: no se informa; NA: no aplicable; NC: no claro; AIT: análisis por intención de tratar; ++: probabilidad baja de sesgo; +: alguna probabilidad de sesgo; -: probabilidad alta de sesgo

3.2. Descripción de los estudios

3.2.1. Revisiones sistemáticas

Se incluyeron en esta revisión 4 RS que trataban aspectos relacionados con la efectividad, seguridad y aceptabilidad de agujas para plumas de insulina.

A excepción de la revisión de Hansen et al. de 2011 (Hansen 2011), ninguna de las RS incluidas centraba su objetivo en las características de las agujas en concreto; sin embargo, todas incluían información relevante sobre el diámetro (de 29G a 33G), longitud (4mm, 5mm, 6mm, 8mm ó 12.7mm) y geometría (punta plana o cónica) de la aguja óptimos para un tratamiento efectivo y seguro con plumas de insulina.

La RS más reciente es la de Aronson de 2012 (Aronson 2012) en Canadá, revisión que además, realiza la consulta en un mayor número de bases de datos. Ninguna de las RS acotó su búsqueda por tipo de diabetes o por edad del paciente. Todas las RS, exceptuando Korytkowski et al. (Korytkowski 2005) en la que no se especifica financiación aunque su objetivo principal es el de evaluar el dispositivo FlexPen® de Novo Nordisk S.A., fueron financiadas por la industria (dos de ellas por Becton, Dickinson & Company Inc. y una por Novo Nordisk S.A.).

En la Tabla 3 se describen las principales características de las RS incluidas en esta revisión.

Agujas para plumas de insulina

Tabla 3. Descripción de las RS incluidas						
1er autor Año (País)	Bases de datos consultadas. Periodo de búsqueda	Criterios selección	Pacientes	Características de la aguja evaluadas	Nº estudios incluidos	Financiación
Aronson 2012 (Canadá)	MEDLINE, EMBASE, Proquest, CINAHL, Cochrane. 2000 - 2011	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • El estudio incluye procedimientos para controlar posibles sesgos potenciales o factores de confusión • El texto del artículo incluye una descripción completa del diseño del estudio y la metodología utilizada para medir y evaluar los resultados reportados por los pacientes • La publicación está escrita en inglés o traducida al inglés • Los sujetos de estudio son niños, adolescentes y/o adultos con tratamiento autoinyectable. <p><u>Criterios de exclusión:</u> n.i.</p>	DM1 y DM2	Longitud, diámetro y geometría de la aguja	n.i.	Becton Dickinson and Company
Hansen 2011 (Dinamarca)	MEDLINE, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature database. 1980 - Enero 2011.	n.i.	DM1 y DM2	Longitud y diámetro de la aguja	n.i.	Novo Nordisk S.A.
Frid 2010 (Suecia, EEUU, España, Reino Unido, Países Bajos, Alemania, Francia, Bélgica)	PUBMED, MEDLINE, Cochrane Controlled Trials. 1980 - 2010	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ECA sobre la administración de insulina por vía subcutánea e intramuscular; Estudios anatómicos sobre la piel y el tejido subcutáneo; Estudios de farmacocinética de insulina inyectada • Revisiones de la literatura y guías sobre las mejores prácticas en técnicas de inyección de insulina 	DM1 y DM2	Longitud de la aguja	157	Becton Dickinson and Company

Agujas para plumas de insulina

		<u>Criterios de exclusión:</u> n.i.				
Korytkowski 2005 (Finlandia y Japón)	MEDLINE. Junio 2005	<u>Criterios de inclusión:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Cualquier tipo de estudio que compare FlexPen® con otro bolígrafo de insulina • Revisiones de la literatura sobre sobre el uso de bolígrafos de insulina para el tratamiento de la diabetes 	DM1 y DM2	Longitud y diámetro de la aguja	n.i.	n.i.
<u>Criterios de exclusión:</u> n.i.						
RS: Revisión sistemática; DM1: Diabetes mellitus tipo I; DM2: Diabetes mellitus tipo II; n.i.: no informa; ECA: Ensayo clínico aleatorizado						

3.2.2. Ensayos clínicos cruzados aleatorizados

Se incluyeron un total de 9 ensayos clínicos cruzados aleatorizados (publicados en 15 referencias), de los que 7 eran multicéntricos y 2 unicéntricos; 4 se realizaron en Japón, 3 en EE.UU, 1 en los Países Bajos y 1 en Reino Unido. En todos los estudios primarios que se incluyeron en esta revisión, los pacientes tenían DM (tipo 1 o tipo 2) y eran mayores de 18 años. Se tuvieron en cuenta las principales características de las agujas: longitud (4mm, 5mm, 6mm, 8mm, 12,7mm), diámetro (29G, 31G, 32G), y forma de la punta (plana o cónica). En los análisis de subgrupos se consideraron algunas de las características más relevantes de los pacientes con DM (obesos: $IMC \geq 30\text{kg}/\text{m}^2$, no obesos: $IMC < 30\text{kg}/\text{m}^2$), así como de las dosis de insulina (baja: $<20\text{U}$ (200 μl), media: 20U (200 μl) - 40U (400 μl), alta: 60U (600 μl)); que son variables que pueden influir en la efectividad, seguridad, aceptabilidad y preferencias de los pacientes y profesionales en relación con la selección de un tipo u otro de aguja para la insulina. Las principales medidas de resultado que se consideraron en estos estudios fueron las siguientes: control metabólico (HbA1c, fructosamina, albúmina glicosilada, 1.5-anhydroglucitol), dolor (escala visual analógica - EVA), preferencias, facilidad de uso, facilidad de inserción de la aguja, ansiedad o impresión visual, fugas de insulina, seguridad (eventos hipoglucémicos e hiperglucémicos, sangrado, hematomas). En la Tabla 4 se muestran las principales características de los ECA incluidos en esta revisión.

Agujas para plumas de insulina

Tabla 4. Principales características de los estudios incluidos						
Autor (año) País	Diseño	Criterios de inclusión	Muestra (N y grupos)	Características	Medidas de resultado	Financiación
Nagai (2013) Japón	Ensayo clínico cruzado aleatorizado, unicéntrico	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con DM1 y DM2 con tratamiento de insulina - ≥ 20 años - Uso de la aguja TR33T5 al menos 2 veces/día ≥ 12 meses - Niveles estables de control glucémico 	<p>N total: 84 (79 completaron el estudio)</p> <p>Grupo 1: <i>Aguja BD32S4</i> → <i>Aguja TR33T5</i></p> <p>Grupo 2: <i>Aguja TR33T5</i> → <i>Aguja BD32S4</i></p> <p><u><i>Aguja BD32S4:</i></u> Micro-Fine® + (Nippon Becton Dickinson Co.) 4mm x 32G punta plana</p> <p><u><i>Aguja TR33T5:</i></u> (Terumo Corp.) 5mm x33G punta cónica</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Media de edad: 64\pm11 (38-65 años) - 49% hombres - IMC: 24,7\pm3,7 (15,4-41 kg/m²) - DM1: 9 - DM2: 75 - Duración DM: 14\pm10 (1-40 años) - Uso de insulina: 6,5\pm6,6 (1-30 años) 	<ul style="list-style-type: none"> - Niveles de albúmina glicosilada - Dolor (EVA) - Sangrado - Fugas de insulina - Flexión de la aguja - Rotura de la aguja 	n.i. (Agujas para el estudio proporcionadas por Nippon Becton Dickinson & Company)
Bergental (2013)* EE.UU. (abstract)	Ensayo clínico cruzado aleatorizado, multicéntrico (no inferioridad)	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con DM1 y DM2 - ≥ 18 años - IMC ≥ 30 kg/mg² - HbA1c: 5,5-9,5% - Insulina al menos 1 vez al día durante ≥ 2 meses 	<p>N total: 274</p> <p>Grupo 1: 4mm x 32G - 8mm x 31G (N=127)</p> <p>Grupo 2: 4mm x 32G - 12,7mm x 29G (N=147)</p> <p>(se incluyeron 226 pacientes en el primer análisis de HbA1c)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 52% hombres - Media de edad: 56,7\pm11,0 años - IMC: 37,0\pm6,1 kg/mg² (rango: 29,1-59,9 kg/m²) - Uso de insulina: 6,9\pm7,7 años - Dosis diaria: 78,4\pm52,9 (rango 6-350 unidades) - HbA1c: 7,5\pm0,9% 	<ul style="list-style-type: none"> - HbA1c - Dolor (EVA) - Preferencias - Facilidad de uso - Facilidad de inserción de la aguja - Ansiedad por las agujas - Fugas de insulina por la piel - Seguridad 	Becton, Dickinson & Company Inc.

Agujas para plumas de insulina

Tabla 4. Principales características de los estudios incluidos						
Autor (año) País	Diseño	Criterios de inclusión	Muestra (N y grupos)	Características	Medidas de resultado	Financiación
Hirsch (2013)* EE.UU. Strock (2013)* EE.UU. (abstract)	Ensayo clínico cruzado aleatorizado, multicéntrico (no inferioridad)	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con DM1 y DM2 - ≥ 18 años - IMC ≥ 30 kg/m² - HbA1c: 5,5-9,5% - Insulina al menos 1 vez al día durante ≥ 2 meses 	<p>N total: 274</p> <p>Grupo 1: 4mm x 32G - 8mm x 31G (N=127)</p> <p>Grupo 2: 4mm x 32G - 12,7mm x 29G (N=147)</p> <p>(se incluyeron 226 pacientes en el primer análisis de HbA1c)</p> <p><u>Análisis de subgrupo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - N=118 pacientes (43%) tomaron altas dosis de insulina (107 pacientes terminaron el estudio) - N=174 (64%) usaron glargina (154 pacientes terminaron el estudio) 	<ul style="list-style-type: none"> - 52% hombres - Media de edad: 56,7\pm11,0 años - IMC: 37,0\pm6,1 kg/m² (rango: 29,1-59,9 kg/m²) - Uso de insulina: 6,9\pm7,7 años - Dosis diaria: 78,4\pm52,9 (rango 6-350 unidades) - HbA1c: 7,5\pm0,9% <p><u>Subgrupo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dosis diaria (grupo de altas dosis): 113,5\pm54,9 (rango 40 a 350 unidades) - Dosis diaria (grupo glargina): 77,5\pm53,3 (rango 7 a 350 unidades) 	<ul style="list-style-type: none"> - HbA1c - Dolor (EVA) - Preferencias - Facilidad de uso - Facilidad de inserción de la aguja - Ansiedad por las agujas - Fugas de insulina por la piel - Seguridad 	Becton, Dickinson & Company Inc.
Hirsch (2012a)* EE.UU.	Ensayo clínico cruzado aleatorizado, multicéntrico (no inferioridad)	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con DM1 y DM2 - ≥ 18 años - IMC: 18-50 kg/m² - HbA1c: 5,5-9,5% - Insulina al menos 1 	<p>N total: 173 (168 completaron el estudio y 164 en el análisis)</p> <p>Grupo 1: 4mm x</p>	<p>Grupo 1: 4mm x 32G - 5mm x 31G (<30 kg/m²)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 63,9% hombres - Media de edad: 50,7\pm15,1 años 	<ul style="list-style-type: none"> - Fructosamina - Dolor (EVA) - Fugas de insulina por la piel 	Becton, Dickinson & Company Inc.

Agujas para plumas de insulina

Tabla 4. Principales características de los estudios incluidos						
Autor (año) País	Diseño	Criterios de inclusión	Muestra (N y grupos)	Características	Medidas de resultado	Financiación
		vez al día durante ≥ 2 meses	<p>32G - 5mm x 31G (N=83)</p> <ul style="list-style-type: none"> - IMC < 30 kg/mg² (N=36) - IMC ≥ 30 kg/mg² (N=47) <p>Grupo 2: 4mm x 32G - 8mm x 31G (N=80)</p> <ul style="list-style-type: none"> - IMC < 30 kg/mg² (N=43) - IMC ≥ 30 kg/mg² (N=37) 	<ul style="list-style-type: none"> - IMC: 25,9±2,3 kg/mg² (rango: 21- 29 kg/m²) - Dosis diaria: 11,8 ±6,3 unidades - HbA1c: 7,59±1,2% (rango: 5,7-9,5%) - Fructosamina: 324,9±65,2μmol/L (rango: 213-465) <p>Grupo 1: 4mm x 32G - 5mm x 31G (≥30 kg/mg²)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 49,9% hombres - Media de edad: 57,1±12,5 años - IMC: 25,9±2,3 kg/mg² (rango: 21- 29 kg/m²) - Dosis diaria: 18±9,3 unidades - HbA1c: 7,52±0,83% (rango: 6-9,4%) - Fructosamina: 324,9±65,2μmol/L (rango: 213-465) <p>Grupo 2: 4mm x 32G - 8mm x 31G (<30 kg/mg²)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 67,4% hombres - Media de edad: 48,7±18,8 años - IMC: 35,0±4,9 kg/mg² (rango: 30- 		

Agujas para plumas de insulina

Tabla 4. Principales características de los estudios incluidos						
Autor (año) País	Diseño	Criterios de inclusión	Muestra (N y grupos)	Características	Medidas de resultado	Financiación
				<p>48 kg/m²)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dosis diaria: 11,8 unidades - HbA1c: 7,24±1,0% (rango: 5,6-9,5%) - Fructosamina: 324,9±65,2µmol/L (rango: 213-465) <p>Grupo 2: 4mm x 32G - 8mm x 31G (<30 kg/mg²)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 45,9% hombres - Media de edad: 52,5±13,7 años - IMC: 25,2±2,6 kg/mg² (rango: 20-29 kg/m²) - Dosis diaria: 19,2±8,7 unidades - HbA1c: 7,68±1,04% (rango: 6,1-9,6%) - Fructosamina: 324,9±65,2µmol/L (rango: 213-465) 		
Hirsch (2012b)* EE.UU.	<p>Ensayo clínico cruzado aleatorizado, multicéntrico</p> <p>(no inferioridad) (cegamiento en la geometría)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con DM1 y DM2 - ≥ 18 años - IMC: 18-50 kg/m² - HbA1c: 5,5-9,5% - Insulina al menos 1 vez al día durante ≥ 2 meses (con agujas de 4mm, 5mm o 8mm de Becton 	<p>N total: 86</p> <p>5-biseles vs. 3-biseles:</p> <p>4mm x 32G vs. 6mm x 32G: 26</p> <p>5mm x 31G vs. 6mm x 31G: 30</p> <p>8mm x 31G vs. 8mm x 30G: 31</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 46% hombres - Media de edad: 55,6 años (rango: 19-74 años) - Historia de diabetes: 13,8 años (rango: 1-43,5) 	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor (EVA) - Preferencias - Aceptabilidad - Facilidad de uso - Facilidad de inserción de la aguja - Sangrado - Hematomas - Seguridad 	Becton, Dickinson & Company Inc.

Agujas para plumas de insulina

Tabla 4. Principales características de los estudios incluidos						
Autor (año) País	Diseño	Criterios de inclusión	Muestra (N y grupos)	Características	Medidas de resultado	Financiación
		Dickinson)				
Ignaut (2012) EE.UU.	Ensayo clínico cruzado aleatorizado, multicéntrico (cegamiento en la longitud)	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con DM1 y DM2 - ≥ 18 años - $IMC \geq 30 \text{ kg/mg}^2$ - Insulina al menos 1 vez al día durante ≥ 6 meses 	<p>N total: 56</p> <p>Grupo 1: 5mm - 20U (N=37)</p> <p>Grupo 2: 5mm - 60U (N=18)</p> <p>Grupo 3: 8mm - 20U (N=37)</p> <p>Grupo 4: 8mm - 60U (N=19)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 54% hombres - Media de edad: $55,75 \pm 9,77$ años - $IMC: 35,63 \pm 5,54 \text{ kg/mg}^2$ - 	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor (EVA) - Fugas de insulina por la piel - Sangrado - Hematomas - Seguridad 	Eli Lilly and Company.
Miwa (2012) Japón	Ensayo clínico cruzado aleatorizado, unicéntrico (en el hogar)	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con DM1 y DM2 - ≥ 20 años - $IMC < 35 \text{ kg/mg}^2$ - HbA1c: 5,9-8,9% - Actualmente usando agujas cónicas Novo Fine® 6mm x 32G - Insulina al menos 2 veces al día 	<p>N total: 41 (38 terminaron el estudio)</p> <p>Grupo 1: 4mm x 32G \rightarrow 6mm x 32G (N=21)</p> <p>Grupo 2: 6mm x 32G \rightarrow 4mm x 32G (N=20)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 68% hombres - Media de edad: $64,3 \pm 11,1$ años - $IMC: 23,2 \pm 3,2 \text{ kg/mg}^2$ - Historia de diabetes: $17,7 \pm 10,9$ años - Uso de insulina: $10,1 \pm 8,3$ años 	<ul style="list-style-type: none"> - Control metabólico (albúmina glicosilada) - Dolor (EVA) - Preferencias - Facilidad de uso - Seguridad - Impresión visual 	Becton, Dickinson & Company Inc.
Kreugel (2011) Países Bajos	Ensayo clínico cruzado aleatorizado, multicéntrico	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con DM1 y DM2 - ≥ 18 años - $IMC \geq 30 \text{ kg/mg}^2$ - Pluma de insulina al menos desde hace un año 	<p>N total: 130 (128 completaron el estudio)</p> <p>Grupo A: 5mm x 31G \rightarrow 8mm x 31G (N=64)</p> <p>Grupo B: 8mm x 31G \rightarrow 5mm x 31G</p>	<p>Grupo A:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 53% hombres - Media de edad: $60,3 \pm 10,7$ años - $IMC: 36,7 \pm 5,5 \text{ kg/mg}^2$ - Dosis diaria: 94 ± 43 unidades - HbA1c: $7,7 \pm 1,0\%$ - Fructosamina: $265 \pm 52 \mu\text{mol/L}$ 	<ul style="list-style-type: none"> - HbA1c - Fructosamida - 1.5-anhydroglucitol - Dolor (EVA) - Preferencias - Fugas de insulina por la piel - Sangrado - Hematomas 	Becton, Dickinson & Company Inc.

Agujas para plumas de insulina

Tabla 4. Principales características de los estudios incluidos						
Autor (año) País	Diseño	Criterios de inclusión	Muestra (N y grupos)	Características	Medidas de resultado	Financiación
			(N=62)	<ul style="list-style-type: none"> - 1,5-AG: 10,4±6,6 <p>Grupo B:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 58% hombres - Media de edad: 60,7±11,2 años - IMC: 36,1±5,8 kg/m² - Dosis diaria: 97±55 unidades - HbA1c: 7,6±0,9% - Fructosamina: 266±49 µmol/L - 1,5-AG: 10,1±5,5 	<ul style="list-style-type: none"> - Seguridad 	
Hirsch (2010)* EE.UU.	Ensayo clínico cruzado aleatorizado, multicéntrico (no inferioridad)	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con DM1 y DM2 - ≥ 18 años - IMC: 18-50 kg/m² - HbA1c: 5,5-9,5% - Insulina al menos 1 vez al día durante ≥ 2 meses 	<p>N total: 173 (168 completaron el estudio y 164 en el análisis)</p> <p>Grupo 1: 4mm x 32G - 5mm x 31G (N=83)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bajas dosis (N=47) - Dosis regular (N=36) <p>Grupo 2: 4mm x 32G - 8mm x 31G (N=81)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bajas dosis (N=45) - Dosis regular (N=36) 	<ul style="list-style-type: none"> - 56% hombres - Media de edad: 52,6±15,5 años - IMC: 35,6±4,2 kg/m² (rango: 30-49 kg/m²) - 52% obesos (IMC ≥ 30 kg/m²) - Uso de insulina: 6,9±7,7 años - Dosis diaria: 46,6 unidades - HbA1c: 7,5±1,0% (rango: 5,6-9,6%) - Fructosamina: 301±55,1µmol/L (rango: 207-465) 	<ul style="list-style-type: none"> - Fructosamina - Dolor (EVA) - Preferencias - Facilidad de uso - Facilidad de inserción de la aguja - Fugas de insulina por la piel - Seguridad 	Becton, Dickinson & Company Inc.
McKay (2009)	Ensayo clínico cruzado	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con DM1 y DM2 	N total: 120 (119 completaron el	<ul style="list-style-type: none"> - 52% hombres - Media de edad: 	<ul style="list-style-type: none"> - Preferencias - Dolor (EVA) 	Novo Nordisk A/S, Denmark

Agujas para plumas de insulina

Tabla 4. Principales características de los estudios incluidos						
Autor (año) País	Diseño	Criterios de inclusión	Muestra (N y grupos)	Características	Medidas de resultado	Financiación
Reino Unido	aleatorizado, multicéntrico	- ≥ 18 años	estudio) Grupo 1: 6mm x 32G \rightarrow 8mm x 30G (N=58) Grupo 2: 8mm x 30G \rightarrow 6mm x 32G (N=61)	58,3 \pm 12,1 años (rango: 26-82) - IMC: 30,8 \pm 5,7 kg/mg ² - Historia de diabetes: 12,8 \pm 8,0 años - Número de inyecciones diarias: 2 (rango: 2-5)	- Facilidad de uso - Facilidad de inserción de la aguja - Aceptabilidad - Sangrado - Hematomas - Seguridad	Novo Nordisk Ltd. Crawley, United Kingdom
Iwanaga (2009)** Japón	Ensayo clínico cruzado aleatorizado, unicéntrico	- Pacientes con DM1 y DM2 - Insulina al menos 2 veces al día durante ≥ 3 meses	N total: 30 Grupo 1: 6mm x 32G \rightarrow 5mm x 31G (N=15) Grupo 2: 5mm x 31G \rightarrow 6mm x 32G (N=15)	Grupo 1: - 80% hombres - Media de edad: 59,3 \pm 6,0 años - IMC: 22,6 \pm 3,7 kg/mg ² - Historia de diabetes: 16,9 \pm 5,9 años - Dosis diaria: 23 \pm 7,0 unidades Grupo 2: - 80% hombres - Media de edad: 56,3 \pm 9,0 años - IMC: 23,4 \pm 2,5 kg/mg ² - Historia de diabetes: 15,2 \pm 8,8 años - Dosis diaria: 20 \pm 9,0 unidades	- Dolor (EVA) - Preferencias - Facilidad de uso - Facilidad de inserción de la aguja - Fugas de insulina por la piel - Sangrado - Hematomas - Seguridad - Impresión visual	Novo Nordisk A/S, Denmark
Miyakoshi (2007)**	Ensayo clínico cruzado	- Pacientes con DM1 y DM2	N total: 40	- 35% hombres - Media de edad:	- Dolor (EVA) - Preferencias	Novo Nordisk A/S, Denmark

Agujas para plumas de insulina

Tabla 4. Principales características de los estudios incluidos						
Autor (año) País	Diseño	Criterios de inclusión	Muestra (N y grupos)	Características	Medidas de resultado	Financiación
Japón	aleatorizado, unicéntrico	- Insulina al menos 4 veces al día durante ≥ 3 meses	Grupo 1: 5mm x 31G \rightarrow 5mm x 32G (N=20) Grupo 2: 5mm x 32G \rightarrow 5mm x 31G (N=20)	- 45,8 \pm 15,4 años - IMC: 23,0 \pm 3,1 kg/mg ² - Historia de diabetes: 15,6 \pm 9,8 años - HbA1c: 7,3 \pm 1,2% - Dosis diaria: 46 \pm 22 unidades	- Facilidad de uso - Facilidad de inserción de la aguja - Fugas de insulina por la piel - Sangrado - Hematomas - Seguridad - Impresión visual	
Asakura (2006) Japón	Ensayo clínico cruzado aleatorizado, multicéntrico	- Pacientes de alguna de las instituciones participantes en el estudio - Pacientes con DM que se inyectan insulina en la región abdominal o femoral - Pacientes que iniciaron el tratamiento con insulina ≥ 3 días antes del inicio del estudio - Pacientes que estuvieran usando la <i>Aguja B</i> - Régimen de insulina ≥ 2 veces al día - Pacientes capaces de firmar el consentimiento informado	N total: 99 (90 fueron analizados) Grupo 1: <i>Aguja T</i> \rightarrow <i>Aguja B</i> Grupo 2: <i>Aguja B</i> \rightarrow <i>Aguja T</i> <i>Aguja T</i> : TN3305 (Terumo Corp.) 5mm x33G punta cónica <i>Aguja B</i> : Micro-Fine® + (Nippon Becton Dickinson Co.) 5mm x 31G punta plana	- Media de edad: 55,6 \pm 13,5 años - DM1: 13 (14,4%) - DM2: 74 (82,2%) - Pacientes con complicaciones derivadas de la DM: 40 (44,4%)	- Preferencias - Dolor (EVA) - Fugas de insulina - Sangrado - Obstrucción de la aguja	n.i. (Agujas para el estudio proporcionadas por Terumo Corp.)
Schwartz (2004)	Ensayo clínico cruzado	- Pacientes con DM1 y DM2	N total: 62	- 50% hombres - Media de edad:	- HbA1c - Dolor (EVA)	Novo Nordisk

Agujas para plumas de insulina

Tabla 4. Principales características de los estudios incluidos						
Autor (año) País	Diseño	Criterios de inclusión	Muestra (N y grupos)	Características	Medidas de resultado	Financiación
EE.UU.	aleatorizado, multicéntrico (cegamiento para evaluar dolor)	<ul style="list-style-type: none"> - ≥ 18 años - IMC: ≥ 30 kg/m² - HbA1c: $\leq 10\%$ - Régimen de insulina estabilizado al menos durante ≥ 6 meses 	<p>Grupo 1: 12,7mm x 29G \rightarrow 6mm x 32G (N=30)</p> <p>Grupo 2: 5mm x 32G \rightarrow 6mm x 31G (N=32)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 50,5\pm10,6 años (20-73 años) - IMC: 39,0 \pm 8,0 kg/m² (rango: 30-64) - Historia de diabetes: 15\pm8,1 años - HbA1c: 7,7\pm1,22% (6mm x 31G) - HbA1c: 8,1\pm1,35% (12,7mm x 29G) 	<ul style="list-style-type: none"> - Preferencias - Calidad de vida - Satisfacción con el tratamiento - Facilidad de uso - Hematomas - Seguridad 	Pharmaceuticals, Inc., Princeton, New Jersey
<p>*: Forman parte del mismo estudio (Hirsch 2010). **: Son estudios relacionados (Miyakoshi 2007 y Iwanaga 2009). DM1: Diabetes mellitus tipo 1. DM2: Diabetes mellitus tipo 2. EVA: escala visual analógica. HbA1c: Hemoglobina glicosilada. IMC: Índice de masa corporal. n.i.: no informado. 1.5 AG: 1.5-anhydroglucitol</p>						

3.3. Eficacia, efectividad, seguridad y aceptabilidad

3.3.1. Revisiones sistemáticas

A continuación se describen los resultados más relevantes de las RS incluidas en esta revisión (ver Tabla 5).

Longitud de la aguja

Una de las características de las agujas que puede generar malestar a los pacientes con DM, ansiedad y aversión al tratamiento es la longitud (Frid 2010, Korytkowski 2005). En general, la mayoría de los estudios incluidos muestran que las agujas más pequeñas (< 8mm) están asociadas con menos dolor y con una reducción del riesgo de inyecciones intramusculares (Hansen 2011, Frid 2010, Aronson 2012). Asimismo, se ha demostrado que agujas más cortas no afectan negativamente al control glucémico de los pacientes (Aronson 2012). Por ello, las agujas de menor longitud son especialmente recomendadas en pacientes delgados y niños (Hansen 2011). Particularmente en los niños no se recomiendan en ningún caso agujas de 8 o 12,7 mm (Frid 2010).

Las nuevas agujas más cortas, de 4 mm, han demostrado ser eficaces y seguras en todos los pacientes; con equivalencia en el número de fugas y con mejor puntuación en escalas de dolor que las agujas más largas (Frid 2010). Sin embargo, un estudio demostró que al cegar a los pacientes, no se encuentran tales diferencias en la puntuación global de las escalas de dolor autopercebido (Aronson 2012), por lo que la percepción del dolor podría estar influenciada por la visibilidad de la longitud de la aguja (Korytkowski 2005).

En pacientes obesos, los estudios demuestran que las agujas tradicionalmente utilizadas de 12,7 mm no producen menos fugas de insulina ni un menor número de eventos hipoglucémicos que las agujas de menor longitud (Hansen 2011, Frid 2010), que son, además, mejor toleradas por los pacientes (Frid 2010). De hecho, las investigaciones realizadas en los últimos años demuestran que no existe evidencia científica que fundamente la utilización de agujas de esta longitud en pacientes obesos (Frid 2010).

Además de lo descrito anteriormente, hay que tener en cuenta que aspectos como la raza, el sexo, la edad y/o el lugar de inyección pueden influir en la elección de una longitud óptima (Hansen 2011, Frid 2010).

Diámetro de la aguja

Otra característica que genera incomodidad y malestar en los pacientes es el diámetro de la aguja (Korytkowski 2005). Numerosos estudios encuentran una correlación entre el diámetro de la aguja y el número de inyecciones dolorosas (Hansen 2011, Aronson 2012). La evidencia científica evaluada demuestra que las agujas con un diámetro de entre 30G y 33G producen significativamente menos dolor a los pacientes (Hansen, 2011). El incremento en el número de inyecciones dolorosas

con diámetros más anchos puede deberse al incremento visible del sangrado que producen las agujas más anchas (Hansen 2011).

Geometría de la punta de la aguja

Otro aspecto fundamental y que ha podido mejorar en las últimas décadas gracias al avance tecnológico es la morfología de la punta de las agujas (Aronson 2012). No son muchos los estudios que analizan esta característica pero todas las investigaciones apuntan a que las agujas con punta cónica son preferidas por los pacientes, frente a las agujas con punta plana (Aronson 2012). Los estudios sobre el biselado de la punta de la aguja apuntan a que las agujas con un mayor número de biseles (5 biseles) ofrecen menos resistencia a la hora de inyectarse la insulina, requiriendo una menor fuerza de penetración; hecho que hace que sean mejor toleradas por los pacientes (Aronson 2012).

Agujas para plumas de insulina

Tabla 5. Principales resultados y conclusiones de las RS			
1er autor Año (País)	Objetivo	Principales resultados	Conclusiones/Recomendaciones
Aronson 2012 (Canadá)	Revisión de la literatura sobre la ansiedad producida por la inyección y la contribución del dolor y el malestar en el tratamiento con insulina autoinyectable	<p><u>Longitud de la aguja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Las agujas para la administración de insulina no deben ser superiores a 6 mm. Las agujas más cortas (4, 5 y 6 mm) han demostrado no afectar negativamente en el control glucémico de los pacientes. Al realizar el cegamiento para la longitud de la aguja, no se encuentran diferencias en el dolor autopercebido al aumentar la longitud de la aguja. <p><u>Diámetro de la aguja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> La mayoría de los estudios, con y sin cegamiento, encuentran una reducción en el dolor de la inyección al disminuir el diámetro de la aguja Las complicaciones relacionadas con el sangrado aumentan al aumentar el grosor de la aguja Una mayor fuerza de penetración se asocia con un mayor diámetro de la aguja <p><u>Geometría de la aguja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Los pacientes perciben menos dolor al utilizar agujas con punta cónica en comparación 	<ul style="list-style-type: none"> Los avances tecnológicos de las últimas décadas han permitido reducir la longitud de la tradicional aguja de 12,7 mm hasta la más moderna de 4 mm sin cambiar su eficacia y disminuyendo el trauma que producían las agujas de mayor longitud. El diámetro también ha pasado de los 28G hasta los 32G y 33G actuales con paredes más estrechas que son mejor toleradas y no disminuyen el flujo de insulina. También se ha mejorado el diseño de las puntas de las agujas incrementando el biselado y consiguiendo así disminuir la fuerza de penetración sin perder estabilidad. Estas mejoras en longitud, diámetro y biselado han conseguido aumentar el confort de los pacientes con tratamientos autoinyectables de insulina.

Agujas para plumas de insulina

Tabla 5. Principales resultados y conclusiones de las RS			
1er autor Año (País)	Objetivo	Principales resultados	Conclusiones/Recomendaciones
		<p>con las de punta plana. De entre las agujas con punta cónica, las que tienen 5 biseles ofrecen menor fuerza de penetración y más comodidad para los pacientes que las agujas de 3 biseles.</p>	
Hansen 2011 (Dinamarca)	Analizar el conocimiento científico sobre las técnicas de inyección más apropiadas para los pacientes y sobre las características de las agujas	<p><u>Diámetro de la aguja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Numerosos estudios encuentran una correlación entre el mayor diámetro de la aguja y la frecuencia de inyecciones dolorosas Las agujas con un diámetro de 30G-33G son las que menos dolor autopercebido producen a los pacientes. Las agujas de 30G-33G producen menos sangrado visible <p><u>Longitud de la aguja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Las agujas con una longitud inferior a 8 mm están asociadas con menos dolor autopercebido En pacientes obesos ($IMC \geq 30$ kg/m²) no se encuentran diferencias en el control glucémico, fugas o facilidad de uso entre agujas de 6 mm y agujas de mayor longitud, siendo las de menor longitud las preferidas por los pacientes 	<ul style="list-style-type: none"> Una correcta técnica de inyección favorece un buen control glucémico maximizando la absorción de insulina y minimizando el dolor, lo que mejora la adherencia al tratamiento. Aspectos como el IMC, la raza, el sexo, la edad y el lugar de inyección pueden influir en la elección de una longitud óptima. Ayudando a los pacientes en la correcta elección del tipo de aguja y educándolos en las técnicas de inyección más adecuadas, los profesionales sanitarios pueden reducir el malestar asociado al tratamiento inyectable con insulina, mejorando la adherencia al tratamiento y logrando un mejor control glucémico.
Frid	Desarrollar una guía	<u>Longitud de la aguja:</u>	Niños:

Agujas para plumas de insulina

Tabla 5. Principales resultados y conclusiones de las RS			
1er autor Año (País)	Objetivo	Principales resultados	Conclusiones/Recomendaciones
2010 (Suecia, EEUU, España, Reino Unido, Países Bajos, Alemania, Francia, Bélgica)	sobre la administración de insulina inyectada basada en la mejor evidencia científica disponible y en el consenso de expertos (que se basa en las recomendaciones del TITAN (THIRD Injection Technique Workshop in Athens) de 2009)	<ul style="list-style-type: none"> • Las agujas recomendadas anteriormente de 12,7 mm se asocian con un mayor riesgo de inyecciones intramusculares en adultos. En población infantil, las agujas de 8 mm también producen un mayor riesgo de inyecciones intramusculares. • En pacientes obesos, los estudios confirman igual eficacia, seguridad y tolerabilidad entre las cortas (5/6 mm) y largas (8/12,7 mm). • No existe evidencia científica consistente que demuestre el incremento de fugas, dolor, lipohipertrofia u otras complicaciones al utilizar agujas de 4, 5 o 6 mm. 	<ul style="list-style-type: none"> • Niños y adolescentes deben utilizar agujas de 4, 5 o 6 mm. No existen razones médicas para recomendar agujas de más de 6 mm en niños y adolescentes. • Si sólo se dispone de agujas de 8 mm en el caso de niños y adolescentes, se debe inyectar con un ángulo de 45° y con pliegue cutáneo. <p><u>Adultos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • En pacientes adultos (incluyendo pacientes obesos), se deben utilizar agujas de 4, 5 o 6 mm. • No existen razones médicas para recomendar agujas de más de 8 mm. • Los pacientes que utilicen agujas de más de 8 mm deben inyectarse con un ángulo de 45° y con pliegue cutáneo para evitar inyecciones intramusculares.
Korytkowski 2005 (Finlandia y Japón)	Evaluar las características, ventajas y desventajas de los bolígrafos de insulina disponibles, con especial atención en el bolígrafo FlexPen® (Novo Nordisk, Bagsvaerd, Dinamarca)	<p><u>Ansiedad producida por la aguja y percepción del dolor:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • La ansiedad y el miedo de los pacientes hacia las agujas pueden disminuir la adherencia al tratamiento con insulina y, en consecuencia, afectar negativamente al control glucémico. • Esta aversión hacia las agujas incrementa con el aumento del tamaño de la aguja. • La percepción del dolor es 	La falta de adherencia al tratamiento con insulina puede comprometer los resultados en salud para los pacientes con diabetes. Los factores que afectan a la adherencia pueden ser fisiológicos (percepción de dolor) o psicológicos (ansiedad, miedo). Los últimos modelos de bolígrafos o plumas de insulina, aunque son más costosos que las tradicionales jeringas, pueden ayudar a superar la ansiedad producida por las agujas más grandes o la vergüenza social que habitualmente se asocia con tratamiento autoinyectables.

Agujas para plumas de insulina

Tabla 5. Principales resultados y conclusiones de las RS			
1er autor Año (País)	Objetivo	Principales resultados	Conclusiones/Recomendaciones
		menor cuanto menos visible es la aguja. <ul style="list-style-type: none">Las agujas de 6 mm de longitud son más toleradas por los pacientes que las de 12 mm.	

RS: Revisión sistemática; IMC: Índice de masa corporal

3.3.2. Ensayos clínicos cruzados aleatorizados

Longitud, diámetro y geometría de la punta de la aguja

En el ensayo clínico cruzado aleatorizado, de no inferioridad y múlticéntrico de Bergenstal 2013, se comparó el control glicémico de 274 pacientes obesos ($IMC \geq 30$ kg/mg^2), con niveles de HbA1c entre 5,5% y 9,5% y que tuviesen más de dos meses con tratamiento con insulina, con agujas de 4mm x 32G frente a agujas de insulina mayores (8mm x 31G y 12,7mm x 29G). Los pacientes fueron aleatorizados a un brazo de 4mm x 32G vs. 8mm x 31G (N=127) u otro de 4mm x 32G vs. 12,7mm x 29G (N=147), haciendo uso de cada aguja durante 1 semana, con un periodo de lavado de 3 semanas entre el uso de una aguja y otra. Los resultados mostraron que la HbA1c era 0,08% más baja con las agujas de 4mm x 32G frente a las agujas de 8mm x 31G (IC 95%: -0,21-0,06) y 0,10% más baja con las agujas de 4mm x 32G frente a las agujas de 12,7mm x 29G (IC 95%: -0,19-0,00), ambos dentro del 0,04% del margen de equivalencia, que implica que las agujas más pequeñas no son inferiores a las agujas más grandes. En relación con el dolor, las diferencias en el dolor autopercebido, medido sin enmascaramiento de la longitud de la aguja por medio de la escala visual analógica de 150mm, fue de 12,4mm (8,3%) y 30,1mm (20,1%) más bajas con la aguja de 4mm x 32G frente a las agujas de 8mm x 31G y 12,7mm x 29G, respectivamente (ambas $p < 0,05$). Los pacientes preferían las agujas de 4mm x 32G frente a las agujas de 12,7mm x 29G ($p < 0,05$), mientras que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con las agujas de 8mm x 31G. Las agujas de 4mm x 32G fueron valoradas como más fáciles de usar, fáciles de inyectar y generaban menos ansiedad que las agujas más largas ($p < 0,05$). No se encontraron diferencias significativas entre los diferentes tamaños de aguja en relación con la fuga de insulina (en 131000 pinchazos aproximadamente) y el control glucémico (tasa de eventos de hiperglucemia o hipoglucemia x 1000 pacientes/día) (Tabla 6).

En el mismo estudio de Bergenstal 2013, publicado en Hirsch 2013 y Strock 2013, se analizaron las mismas variables en un subgrupo de pacientes que tomaban altas dosis de insulina (\geq una inyección diaria \geq 40 unidades) o glargina. Los resultados mostraron que para el grupo de pacientes que tenían altas dosis de insulina, la HbA1c era 0,09% más baja (IC95%: -0,23-0,05) para el grupo con las agujas de 4mm x 32G frente al grupo con las agujas de 8mm x 31G y 12,7mm x 29G. Asimismo, para el grupo que recibía glargina, la HbA1c era 0,08% más baja (IC95%: -0,16-0,01) para el grupo con las agujas de 4mm x 32G frente al grupo con las agujas de 8mm x 31G y 12,7mm x 29G. Ambos dentro del 0,04% del margen de equivalencia, que implica que las agujas más pequeñas no son inferiores a las agujas más grandes. En relación con el dolor, medido sin enmascaramiento de la longitud de la aguja, los pacientes que tenían altas dosis de insulina experimentaban menos dolor con las agujas de 4mm x 32G que con las de 8mm x 31G y los pacientes con glargina experimentaban menos dolor con las de 4mm x 32G que con las de 12,7mm x 29G ($p < 0,05$); en los otros grupos el dolor era menor con las agujas de 4mm x 32G, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. No se encontraron diferencias significativas entre los diferentes tamaños de aguja para los subgrupos de pacientes con altas dosis de insulina y con glargina en relación con las fugas de insulina (Tabla 6).

Los resultados preliminares de este estudio también fueron publicados en Hirsch 2012a y Hirsch 2010, con una muestra de 173 pacientes aleatorizados (de los que 168 completaron el estudio para la medida de resultado principal). En Hirsch 2010 se comparó un grupo de pacientes con bajas dosis de insulina (≤ 20 unidades) frente a un grupo de pacientes con dosis regulares de insulina (21-40 unidades), mientras que en Hirsch 2012a se comparó un grupo de pacientes no obesos ($IMC < 30 \text{ kg/m}^2$) frente a un grupo de pacientes obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$). La medida de resultado principal fueron los cambios en la fructosamina, además de medir la autopercepción del dolor (EVA 150mm) y las fugas de insulina con agujas de diferente longitud (4mm x 32G, 5mm x 31G y 8mm x 31G).

En Hirsch 2010, la media en fructosamina (% | $\Delta \text{ Fru}$ |) fue de 4,9% (IC 95% 3,8, 6,0) entre las agujas de 4mm x 32G y 5mm x 31G, y de 5,5% (4,3, 6,4) entre las agujas de 4mm x 32G y 8mm x 31G, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Para los pacientes que usaron las agujas de 5mm x 31G primero seguidos de las de 4mm x 32G, la fructosamina fue 0,8% menor con las agujas de 4mm x 32G, y cuando se utilizaron el orden opuesto, la fructosamina fue 0,3% inferior con la aguja de 4mm x 32G. Para los pacientes que utilizaron las agujas de 8 mm x 31G primero y luego las de 4mm x 32G, la fructosamina fue 0,7% mayor con las agujas de 4mm x 32G, y cuando se utilizaron en el orden opuesto, la fructosamina fue 3,5% mayor con las agujas de 4mm x 32G. La correlación entre la dosis de insulina y el cambio en el control glucémico se evaluó mediante la comparación del cambio de la fructosamina ($\Delta \text{ Fru}$) después del primer período de estudio (Visita 3) con la única dosis mayor diaria al inicio del estudio (Visita 2), sin encontrarse relación entre ellas (no se muestran los datos). Los cambios sustanciales en las dosis de insulina durante el estudio fueron infrecuentes: 21 sujetos informaron de cualquier cambio en la dosis de insulina, y sólo 13 tuvieron cambios de dosis $>10\%$. En un análisis post hoc adicional, el IMC no correlación con el $\Delta \text{ Fru}$, tanto en el grupo de agujas de 4/5mm como en el de 4/8mm ($p=0,719$ y $0,737$, respectivamente). No se encontraron diferencias significativas entre los diferentes tamaños de aguja, en relación con la fuga de insulina y el control glucémico (tasa de eventos de hiperglucemia o hipoglucemia). Los pacientes preferían las agujas de 4mm x 32G frente a las de 5mm x 31G y 8mm x 31G, las consideraban más fáciles de usar y de más fácil inserción, con menos dolor, medido sin enmascaramiento de la longitud de la aguja ($p<0,05$) (Tabla 6).

En Hirsch 2012a, para los pacientes con $IMC < 30\text{kg/m}^2$ la media en fructosamina (% | $\Delta \text{ Fru}$ |) fue de 4,7% (IC 95% 3,5, 7,1) entre las agujas de 4mm x 32G y 5mm x 31G, y de 5,6% (4,4, 7,3) entre las agujas de 4mm x 32G y 8mm x 31G. Para los pacientes con $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$ la media en fructosamina (% | $\Delta \text{ Fru}$ |) fue de 5,1% (IC 95% 3,8, 7,6) entre las agujas de 4mm x 32G y 5mm x 31G, y de 5,3% (4,0, 7,1) entre las agujas de 4mm x 32G y 8mm x 31G. Los resultados no sugieren ninguna tendencia direccional en el cambio de los niveles de glucosa con las agujas de menor longitud frente a las agujas de mayor longitud. En relación con el dolor, medido sin enmascaramiento de la longitud de la aguja, se obtuvo una disminución significativa tanto en el grupo de pacientes no obesos y obesos con las agujas de 4mm x 32G frente a las agujas de 8mm x 31G y en los pacientes obesos con las agujas de 4mm x 32G frente a las agujas de 8mm x 31G ($p<0,05$). No obstante, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de pacientes no obesos al comparar las agujas de 4mm x 32G frente a las agujas de 5mm x 31G. En relación con

las fugas de insulina, se informaron más fugas en el grupo de pacientes obesos (878 eventos; 59%) que en el grupo de pacientes no obesos (610 eventos; 41%), para los tres tamaños de agujas. Tanto para los pacientes obesos como no obesos se informaron menos fugas de insulina con las agujas de 4mm x 32G frente a las agujas de 5mm x 31G y 8mm x 31G. Sin embargo, estas diferencias en la fuga de insulina en la piel no afectaron el control glucémico, medido por la fructosamina. La cantidad real de fugas después de las inyecciones con las plumas de insulina también parece ser muy pequeño. En este estudio, el tamaño de la gota estimado en los episodios de fugas fue de aproximadamente 0,1 unidades de insulina (Tabla 6).

En otra publicación de los mismos autores en el mismo año (Hirsch 2012b) se evaluó además de la longitud y diámetro de las agujas la geometría de la punta. En el estudio se compararon las agujas de 3 biseles (6mm x 32G, 6mm x 31G, 8mm x 31G) frente a agujas de 5 biseles (4mm x 32G, 5mm x 31G, 8mm x 31G). En este ensayo clínico cruzado aleatorizado y multicéntrico los pacientes fueron cegados y no informados sobre la geometría de la punta de la aguja en una primera visita, posteriormente continuaron usando las agujas en su casa (hasta una semana) y en la segunda visita fueron informados acerca del cambio en la geometría de la punta. En la primera visita, cada sujeto utilizó cuatro pares de agujas con una pluma sin ninguna sustancia (*inyección seca*). El orden de inyección (3-5 biseles) en el primer par fue aleatorizado y luego a la inversa en el segundo par. El tercer y cuarto par de inyecciones fueron igualmente aleatorizadas. Después de cada inyección los pacientes fueron consultados acerca de la aceptabilidad de las agujas (si/no), después de cada par de inyecciones se les preguntaba si encontraban diferencias entre la primera y la segunda aguja (facilidad de inserción, comodidad, preferencias), además de evaluar el dolor percibido en una EVA de 150mm. Antes de usar las agujas en casa los participantes fueron informados acerca de la evaluación de un nuevo diseño de aguja, pero no se les dio más información. Los participantes hicieron al menos cinco inyecciones con la aguja de 5 biseles asignada y se tuvo en cuenta la dosis, eventos adversos o daños en el producto. Los participantes volvieron a la segunda visita en 1-7 días y en casa respondieron las mismas preguntas que en la primera parte del estudio, comparando la aguja de estudio con la aguja que usaba el paciente habitualmente. En la tercera parte del estudio (segunda visita), se insertaron cuatro pares de agujas (similar a la primera parte). Aunque en esta ocasión los participantes fueron informados acerca del cambio de diseño en la punta de la aguja y la reducción en la fuerza de penetración de la aguja de 5 biseles, cegando a los participantes acerca de cuál era la aguja que se estaba insertando. Los primeros pares de inserción compararon las agujas de 5 biseles con las agujas de Becton Dickinson de 3 biseles, de la misma longitud y diámetro (como en la primera visita). Los segundos dos pares compararon las agujas de 5 biseles con las agujas de 3 biseles que no eran de Becton Dickinson. Después de cada inserción los participantes respondieron a las mismas preguntas de percepción de dolor. Un total de 86 participantes completaron las tres partes del estudio (primera visita, uso en casa, segunda visita). La primera evaluación preclínica de la fuerza mostró que ésta era 23% más baja con la aguja de 5 biseles frente a la aguja similar de 3 biseles ($p < 0,01$). En la prueba de uso en casa, los pacientes puntuaron la aguja de 5 biseles como aceptable y después de usarla un período corto en casa, los pacientes consideraron que la aguja de 5 biseles les causaba menos dolor y la preferían en comparación con la aguja que estaban usando anteriormente ($p < 0,01$). Asimismo, en la segunda visita cuando los pacientes estaban informados, consideraron que las agujas de 5 biseles les

causaban menos dolor y las preferían en comparación con las agujas que usaban anteriormente ($p < 0,01$) y que otras marcas de agujas ($p < 0,01$) (Tabla 6).

En el ensayo clínico cruzado aleatorizado unicéntrico de Miwa 2012, se compararon agujas del mismo diámetro, pero con diferente longitud (4mm x 32G vs. 6mm x 32G) y diferente geometría (punta recta (4mm) vs. punta cónica (6mm)), con el fin de evaluar su efecto sobre el control metabólico (albúmina glicosilada), dolor autopercebido (EVA), seguridad, facilidad de uso, preferencias e impresión visual. En relación con el control metabólico, la media absoluta del cambio en los niveles de albúmina glicosilada, al final del primer y segundo período del estudio, fue de 5,63% (IC 95%: 3,67-7,59%) ($n=38$; $p<0,05$), y dado que está dentro del criterio de aceptación ($\leq 20\%$), se considera que la capacidad de las dos agujas para el control metabólico es equivalente. Las agujas de 4mm generan más fuga de insulina que las de 6mm, aunque estas diferencias no fueron significativas ($p>0,05$). El promedio de las puntuaciones en la escala de dolor (EVA 150mm), medido sin enmascaramiento de la longitud de la aguja, fueron significativamente más bajas con las agujas de 4mm que con las de 6mm (-16,6mm (-26,0mm, -7,3mm); $p<0,05$). Los pacientes preferían las agujas de 4mm frente a las agujas de 6mm y éstas eran seleccionadas con más frecuencia. No se encontraron eventos adversos inesperados o graves durante los ensayos (Tabla 6).

En otro ensayo clínico cruzado aleatorizado multicéntrico de Ignaut 2012, en el que los pacientes fueron enmascarados en relación con la longitud de las agujas, se compararon las agujas de 5mm con las de 8mm en pacientes obesos ($IMC \geq 30$ kg/mg²), con respecto a las fugas de insulina en la zona de la inyección, así como la intensidad del dolor, sangrado y hematomas en la zona de la inyección. Los pacientes se aleatorizaron en función de la dosis de insulina (20U (200 μ l) o 60U (600 μ l), bajas o altas dosis, respectivamente) y el cuadrante de inyección abdominal (zona inferior izquierda o derecha). Una vez aleatorizados, los pacientes fueron inyectados de 3 a 5 veces con cada pluma con agujas de 5 u 8mm de longitud. El objetivo era conseguir al menos 3 inyecciones de éxito (sin sangrado en la zona de la inyección). En los resultados del estudio no se encontraron diferencias significativas entre los diferentes tamaños de aguja, ni con 20U ni con 60U de insulina, en relación con las fugas de insulina las puntuaciones de dolor (EVA en una escala de 11 puntos), eventos de sangrado, hematomas u otros eventos adversos en la zona de la inyección (Tabla 6).

En un estudio similar, Kreugel 2009 comparó en un ensayo clínico cruzado aleatorizado multicéntrico agujas de 5mm con agujas de 8mm de longitud en pacientes obesos ($IMC \geq 30$ kg/mg²), encontrando que las agujas de 5mm son similares a las agujas de 8mm, en términos del control metabólico (HbA1c, fructosamida, 1,5-anhydroglucitol y eventos hipoglucémicos), hematoma y dolor (medido sin enmascaramiento de la longitud de la aguja). Aunque al agregar a todos los pacientes en el análisis ($N=126$) se encontró una diferencia pequeña, pero significativa, entre los diferentes tamaños de aguja (5mm, HbA1c $7,47 \pm 0,9\%$; 8mm, $7,59 \pm 1,0\%$; $p=0,02$), pero no en los niveles de fructosamina (256 ± 50 vs. $267 \pm 48 \mu$ mol/L) y 1,5-AG ($10,6 \pm 6,5$ vs. $10,4 \pm 6,5$ mg/L), al comparar las agujas de 5mm frente a las agujas de 8mm de longitud. Los pacientes informaron menos sangrado con las agujas de 5mm ($p=0,04$), aunque menos fugas de insulina de la piel con las agujas de 8mm ($p=0,01$). En este estudio, no se encontraron diferencias

significativas en las preferencias de los pacientes por unas agujas u otras, con un 46% de pacientes que preferían las agujas de 5mm frente a un 41% que prefería las de 8mm, mientras que un 13% no prefirió ninguna de las agujas en particular (Tabla 6).

En un ensayo clínico cruzado aleatorizado multicéntrico (N=120), McKay 2009 compararon dos tipos de aguja de diferente longitud y diámetro: NovoFine® 6mm x 32G y NovoFine® 8mm x 30G sobre la percepción de dolor, usabilidad y aceptabilidad, a través de un cuestionario autoadministrado a los pacientes con DM después de usar cada una de las agujas. La diferencia en las preferencias sobre las agujas fue estadísticamente significativa ($\chi^2=13,55$, $p<0,001$). En general, el 58% de los pacientes prefería las agujas NovoFine® 6mm x 32G, 26% las de NovoFine® 8mm x 30G y un 16% de los pacientes no tenía ninguna preferencia ($p<0,01$). Tanto los pacientes con altas dosis de insulina ($>40U$) como los pacientes con dosis inferiores ($\leq 40U$) y con ≤ 2 inyecciones/día o con >2 inyecciones/día preferían las agujas NovoFine® 6mm x 32G frente a las agujas NovoFine® 8mm x 30G ($p<0,05$). No se encontraron diferencias significativas entre aquellos pacientes a los que se les inyectaba dos o menos inyecciones al día ($p=0,90$). Para ambas agujas, la percepción del dolor fue baja ($75\% \leq 12mm/100mm$); el 57% de los pacientes experimentaron poco o ningún dolor ($5mm/100mm$) cuando usaban las agujas de 6mm x 32G y el 40% cuando usaban las agujas de 8mm x 30G, medido sin enmascaramiento de la longitud de la aguja. En un análisis separado por zona de inyección (abdomen o muslo) se encontró menos dolor con las agujas de 6mm x 32G que con las agujas de 8mm x 30G, independientemente de la zona de inyección ($p<0,001$). Las agujas de 6mm x 32G causaban una mejor impresión visual, eran más fáciles de insertar y usar por los pacientes, aunque la mayoría encontraron más fácil de presionar la inyección de 30G que la de 32G ($p<0,01$). El 85% de los pacientes consideraron “fácil” o “muy fácil” presionar la inyección con las agujas de 8mm x 30G frente a un 76% de los pacientes que usaron las agujas de 6mm x 32G. Asimismo, en un análisis de subgrupos, los pacientes con altas dosis de insulina ($>40U/día$) y aquellos que se administraban ≥ 2 inyecciones por día, consideraron las agujas de 8mm x 30G más fáciles de presionar ($p<0,05$, para ambos grupos). Un total de 26 pacientes informaron sobre 32 eventos adversos (28 no se consideraron asociados al producto, mientras que 4 fueron sangrado y hematomas en el lugar de la inyección (1 asociado a las agujas de 32G y 3 a las agujas de 30G)) (Tabla 6).

Iwanaga 2009 compararon en un ensayo clínico cruzado aleatorizado unicéntrico dos grupos de pacientes con DM: en el primer grupo, los pacientes usaron agujas de 6mm x 32G (NovoFine) durante la primera semana y agujas de 5mm x 31G (Micro Fine Plus) durante la siguiente semana; en el segundo grupo las agujas se usaron en el sentido inverso. Todos los pacientes habían usado anteriormente agujas de 31G y no habían probado agujas más finas. En general, los pacientes estaban más satisfechos con el uso de las agujas de 6mm x 32G, se producían menos fugas de insulina, les causaban menos dolor (medido sin enmascaramiento de la longitud de la aguja), impresión visual, sangrado y hematomas, además de ser más fáciles de usar y de insertar en la piel que las agujas de 5mm x 31G ($p<0,01$), según los resultados obtenidos en un cuestionario autoadministrado (Tabla 6).

En un estudio similar, los mismos autores informaron sobre dos estudios que fueron publicados en la misma referencia (Miyakoshi 2007). En el primer estudio los autores compararon el efecto de usar agujas NanoPass® A (5mm x 33G) sobre la usabilidad

con agujas standard de Micro Fine Plus® (5mm x 31G), a través de un cuestionario; y en el segundo estudio se compararon las agujas NanoPass® B (5mm x 33G, con un sistema de revestimiento lubricante) con las mismas agujas standard de Micro Fine Plus®. Tanto en el estudio 1 como en el estudio 2, los pacientes fueron aleatorizados a un grupo u otro (usando un tipo de aguja durante una semana y luego el otro tipo de aguja, mientras que el otro grupo los usaba en sentido inverso). Los pacientes completaron el cuestionario antes y después de cada semana de prueba y según los resultados obtenidos en el primer estudio, las agujas más finas (5mm x 33G) producían menos impresión visual y hematomas que las agujas standard (5mm x 31G) ($p < 0,05$). No obstante, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con la satisfacción global, dolor, facilidad de uso e inserción de la aguja, impresión visual, sangrado y goteo. En el segundo estudio, los pacientes estaban, en general, más satisfechos con la aguja más fina que tenía un sistema de revestimiento lubricante (5mm x 32G, NanoPass® B), ésta les parecía menos resistente durante la inserción, les producía menos impresión visual, les producía menos dolor (medido sin enmascaramiento de la longitud de la aguja), sangrado y goteo de insulina en comparación con las agujas standard (5mm x 31G) ($p < 0,05$). No se encontraron diferencias significativas en relación con la facilidad de uso.

En el ensayo clínico cruzado aleatorizado multicéntrico de Schwartz 2004, se compararon agujas de diferente longitud y diámetro (durante 24 semanas de tratamiento), encontrándose que los pacientes obesos ($IMC \geq 30\text{kg/m}^2$) prefieren las agujas más pequeñas y más finas (6mm x 31G vs. 12,7mm x 29G; $N=62$; 89%; $p < 0,001$). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con el control glucémico, dolor (cuando fueron cegados los pacientes), la fuga de insulina, aceptabilidad o facilidad de uso, hematomas o eventos hipoglucémicos.

Es relevante destacar que en los tres estudios en los que hubo enmascaramiento de los pacientes (Hirsch 2012b, Ignaut 2012 y Schwartz 2004), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al dolor según la longitud y geometría de la aguja. No obstante, el cegamiento en todos los casos, se realizó en el ámbito hospitalario y no en el hogar, que es el ámbito habitual de tratamiento.

Comparación entre agujas

Dos de los estudios incluidos en esta revisión compararon la efectividad, seguridad y aceptabilidad entre dos modelos distintos de agujas para pluma de insulina. En ambos estudios japoneses, se comparó la aguja de 5mm x 33G de punta cónica, de la empresa japonesa Terumo Corporation (en adelante, aguja T), con la aguja de punta plana Micro-Fine®+ de Nippon Becton Dickinson & Company, sin enmascaramiento de la longitud de la aguja.

En el estudio de 2006 de Asakura et al. (Asakura 2006), utilizó la aguja Micro-Fine®+ de 5mm x 31G (en adelante aguja B1) como comparador. En este ECA multicéntrico participaron 90 pacientes (48 hombres y 42 mujeres) a los que se les asignó aleatoriamente a uno de los dos grupos de estudio. Un grupo utilizaba la aguja T durante 2 días y después pasaban a la aguja B1 durante otros 2 días; el otro grupo lo hacía a la inversa. Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de eventos adversos, tales como sangrado, fugas de

insulina u obstrucción de la aguja, los pacientes percibieron menos dolor con la aguja T que con la aguja B en la escala EVA ($p < 0,001$) y la prefirieron un 44,4% de los pacientes frente al 18,8% que prefirieron la aguja B (ver Tabla 7). Teniendo en cuenta que ambas agujas en comparación tienen la misma longitud, estos resultados nos podrían indicar que una aguja con menor diámetro y punta cónica produce menos dolor a los pacientes.

Por otro lado, el estudio más reciente de Nagai et al. (Nagai 2013) comparó la aguja T con la aguja Micro-Fine®+ de 4 mm x 32G (en adelante, aguja B2) en un ECA unicéntrico. Al igual que en el estudio anteriormente descrito, los pacientes (un total de 79 pacientes completaron el estudio) fueron aleatoriamente asignados a uno de los dos grupos en estudio: un grupo utilizaba la aguja B2 durante 4 semanas y después pasaba a la aguja T durante otras 4 semanas; el segundo grupo lo hacía a la inversa. Los autores de este estudio analizaron las diferencias entre los niveles de albúmina glicosilada antes y después del uso de cada una de las agujas; la frecuencia de eventos adversos tales como sangrado, goteo (tanto desde la piel como desde la punta de la aguja), flexión de la aguja y rotura de la misma; y el dolor autopercibido medido mediante una escala EVA de 150 mm. En general, los pacientes prefirieron la aguja B2 que la aguja T según los resultados del cuestionario de preferencia/satisfacción. Además, el resultado de la escala EVA muestra que los pacientes perciben menos con la aguja B2 que con la aguja T (-14,5mm, IC95%: -20,9mm, -8,0mm; $p < 0,001$). En cuanto a la incidencia de eventos adversos, este estudio encontró diferencias estadísticamente significativas en el sangrado (2,2% vs. 3,7%; $p < 0,0001$), goteo desde la piel (2,4% vs. 3,9%; $p < 0,0001$), goteo desde la punta de la aguja (4,3% vs. 6,3%; $p < 0,0001$) y flexión de la aguja (0,006% vs. 0,2%; $p < 0,05$) en favor de la aguja B2. No se encontraron diferencias significativas en los niveles de albúmina glicosilada por lo que los autores concluyen que la aguja B2 es igual de efectiva que la aguja T y más segura y aceptada por los pacientes.

3.4. Coste-efectividad y aspectos económicos

No se han localizado en la literatura científica evaluaciones económicas que comparasen los costes y los resultados en salud para los pacientes según las diferentes características evaluables de las agujas para plumas de insulina. Por tanto, no se ha podido extraer ningún resultado en términos de coste-efectividad de los diferentes tipos de agujas.

En cuanto al coste de las agujas, hay que tener en cuenta que el precio final de las agujas para plumas de insulina está condicionado por una serie de aspectos que se describen a continuación²:

1. Calidad:

- Sistemas ópticos de inspección de calidad que eliminan agujas por debajo de ciertos niveles y evitan que agujas por debajo de un nivel sean comercializadas.
- Siliconado de las agujas: silicona utilizada, sistemas de secado, sellado de la cánula al cono.

² Información facilitada por Becton, Dickinson and Company.

- Calidad de la cánula.
- Moldeo del cono: es muy importante que los moldes sean de buena calidad, sobre todo en el cono de la aguja. Esto asegura que el enroscado a la pluma sea el correcto.

2. Características técnicas:

- Número de bisel de la aguja: Las agujas de 5 bisel son más costosas que las de 3 bisel. En España solo se comercializan agujas de 3 bisel por el bajo precio de mercado.
- Número de protectores.
- Material de la pestaña del protector: Si se usa un material de menor calidad (y por tanto a menor precio) muchas o algunas agujas pueden llegar abiertas perdiendo su esterilidad.
- Pared fina (*thin-wall*): si la cánula es más fina permite un diámetro interno de la misma que mejora el canal de flujo de insulina por la aguja y por tanto reduce la fuerza de inyección necesaria para introducir la insulina aunque aumenta el coste de la aguja.

Agujas para plumas de insulina

Tabla 6. Principales resultados de los estudios incluidos en función de la longitud, diámetro y geometría de las agujas								
Autor (año) País	HbA1c / FA / AG	Dolor	Preferencias / Satisfacción	Facilidad de uso	Facilidad de inserción	Ansiedad / Impresión visual	Fugas de insulina	Eventos adversos
Bergental (2013)* EE.UU. (abstract)	HbA1c (%) - 4mm x 32G vs. 8mm x 31G: 0.08% más baja (IC 95%: - 0.21-0.06) - 4mm x 32G vs. 12.7mm x 29G 0.10% más baja (IC 95%: - 0.19-0.00)	- 4mm x 32G vs. 8mm x 31G (EVA 150mm): 12.4mm (8.3%) menos en agujas de 4mm (p<0.05) - 4mm x 32G vs. 12.7mm x 29G (EVA 150mm): 30.1mm (20.1%) menos en agujas de 4mm x 32G (p<0.05)	n.i.d. 4mm x 32G vs. 8mm x 31G (n.s.) 4mm x 32G > 12.7mm x 29G (p<0.05)	n.i.d. 4mm x 32G > 8mm x 31G (p<0.05) 4mm x 32G > 12.7mm x 29G (p<0.05)	n.i.d. 4mm x 32G > 8mm x 31G (p<0.05) 4mm x 32G > 12.7mm x 29G (p<0.05)	n.i.d. 4mm x 32G > 8mm x 31G (p<0.05) 4mm x 32G > 12.7mm x 29G (p<0.05)	4mm: 4.2% 8mm: 4.1% 12.7mm: 4.3% (n.s.)	Hiperglucemia (GS > 400mg/dl): 1.9- 3.0 eventos (n.s.) Hipoglucemia (GS < 50mg/dl): 8.0-9.9 eventos (n.s.)
Hirsch (2013)* EE.UU. Strock (2013)* EE.UU. (abstract)	HbA1c (%) - Altas dosis: 4mm x 32G vs. 8mm x 31G y 12.7mm x 29G: -0.09% más baja (IC95%: -0.23-0.05) - Glargina: 4mm x 32G vs. 8mm x 31G y 12.7mm x 29G: -0.08% más	- Altas dosis: 4mm x 32G vs. 8mm x 31G: menos dolor (n.i.d.) (p<0.05) - Altas dosis: 4mm x 32G vs. 12.7mm x 31G: menos dolor (n.i.d.) (n.s.) - Glargina: 4mm x 32G vs. 8mm x 31G: menos dolor (n.i.d.) (n.s.) - Glargina: 4mm x 32G vs. 12.7mm x 29G: menos dolor (n.i.d.) (p<0.05)	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.d. las fugas eran infrecuentes para los tres tamaños (n.s.) - Altas dosis: 3.4-5.1% - Glargina : 3.7- 4.7%	n.i.

Agujas para plumas de insulina

Tabla 6. Principales resultados de los estudios incluidos en función de la longitud, diámetro y geometría de las agujas								
Autor (año) País	HbA1c / FA / AG	Dolor	Preferencias / Satisfacción	Facilidad de uso	Facilidad de inserción	Ansiedad / Impresión visual	Fugas de insulina	Eventos adversos
	baja (IC95%: -0.16-0.01)							
Hirsch (2012a)* EE.UU.	<p>Fructosamina (media del % Δ Fru)</p> <p>IMC < 30 kg/m²</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4mm x 32G vs. 5mm x 31G: 4.7% (IC 95% 3.5, 7.1) - 4mm x 32G vs. 8mm x 31G: 5.6% (4.4, 7.3) (n.s.) <p>IMC ≥ 30 kg/m²</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4mm x 32G vs. 5mm x 31G: 5.1% (IC 95% 3.8, 7.6) - 4mm x 32G vs. 8mm x 31G: 5.3% (4.0, 7.1) (n.s.) 	<p>IMC < 30 kg/m²</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4mm x 32G vs. 5mm x 31G: -7.24 (n.s.) - 4mm x 32G vs. 8mm x 31G: -18.86 (p<0.05) <p>IMC ≥ 30 kg/m²</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4mm x 32G vs. 5mm x 31G: -13.82 (p<0.05) - 4mm x 32G vs. 8mm x 31G: -29.09 (p<0.05) 	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	<p>IMC < 30 kg/m²</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4mm x 32G: 272 eventos (41.8%) - 5mm x 31G: 190 eventos (39.5%) - 8mm x 31G: 148 (41.5%) - TOTAL: 610 eventos (41.0%) <p>IMC ≥ 30 kg/m²</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4mm x 32G: 378 eventos (58.2%) - 5mm x 31G: 291 eventos (60.5%) - 8mm x 	n.i.

Agujas para plumas de insulina

Tabla 6. Principales resultados de los estudios incluidos en función de la longitud, diámetro y geometría de las agujas								
Autor (año) País	HbA1c / FA / AG	Dolor	Preferencias / Satisfacción	Facilidad de uso	Facilidad de inserción	Ansiedad / Impresión visual	Fugas de insulina	Eventos adversos
							31G: 209 (58.5%) - TOTAL: 878 eventos (59.0%)	
Hirsch (2012b)* EE.UU.	n.i.	<p>EVA 150mm:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5-biseles vs. igual marca 3-biseles (Visita 1, parte 1) (N=348): 2mm de diferencia de media (IC 95%: -3, 7) (n.s.) - Después de usar en casa (Visita 2, parte 2) (N=83): -36mm de diferencia de media (IC 95%: -44, -28) (p<0.01) - 5-biseles vs. igual marca 3-biseles (Visita 2, parte 3) (N=172): -14mm de diferencia de media (IC 95%: -21, -8) (p<0.01) - 5-biseles vs. comparador de 3- 	<p>5-biseles vs. 3-biseles</p> <p>Preferencia</p> <ul style="list-style-type: none"> - Visita 1: 38.2 vs. 37.6 (n.s.) - En casa: 60.7 vs. 10.7 (p<0.01) - Visita 2: (p<0.01) <p>Aceptable</p> <ul style="list-style-type: none"> - Visita 1: 92.5% vs. 93.7% (n.s.) - En casa: 97.6% vs. 80% (p<0.01) - Visita 2: (igual) 	<p>5-biseles vs. 3-biseles</p> <ul style="list-style-type: none"> - Visita 1: 37.1% vs. 37.6% (n.s.) - En casa: 61.9% vs. 8.3% (p<0.01) - Visita 2: (p<0.01) 	<p>5-biseles vs. 3-biseles</p> <ul style="list-style-type: none"> - Visita 1: 37.1% vs. 36.8% (n.s.) - En casa: 63.1% vs. 7.1% (p<0.01) - Visita 2: (p<0.01) 	n.i.	n.i.	<p>18 eventos adversos (ninguno serio y al parecer ninguno relacionado con el producto).</p> <p>Ningún evento de sangrado, hematoma, infección, dolor excesivo</p>

Agujas para plumas de insulina

Tabla 6. Principales resultados de los estudios incluidos en función de la longitud, diámetro y geometría de las agujas								
Autor (año) País	HbA1c / FA / AG	Dolor	Preferencias / Satisfacción	Facilidad de uso	Facilidad de inserción	Ansiedad / Impresión visual	Fugas de insulina	Eventos adversos
		biseles (Visita 2, parte 3) (N=172): -13mm de diferencia de media (IC 95%: -19, -6) (p<0.01)	marca y distinta marca) (p<0.01)					
Hirsch (2010)* EE.UU.	Media del % Δ Fru - 4mm x 32G vs. 5mm x 31G: 4.9% (IC 95% 3.8, 6.0) - 4mm x 32G vs. 8mm x 31G: 5.5% (IC 95% 4.3, 6.4) (n.s.)	- 4mm x 32G vs. 5mm x 31G (EVA 150mm): 11.9mm menos en agujas de 4mm (p<0.05) - 4mm x 32G vs. 8mm x 31G (EVA 150mm): 23.3mm menos en agujas de 4mm x 32G (p<0.05)	4mm x 32G > 5mm x 31G y 8mm x 31G (p<0.05)	4mm x 32G > 5mm X 31G (p<0.05) 4mm x 32G > 8mm x 31G (p<0.05)	4mm x 32G > 5mm x 31G (p<0.05) 4mm x 32G > 8mm x 31G (p<0.05)	n.i.	1488 eventos para toda la muestra (58% cuando se usaban agujas de 5mm x 31G y 8mm x 31G) Media de eventos: - 4mm x 32G: 9.0 - 5mm x 31G: 12.3 - 8mm x 31G: 7.9 (n.s.)	88 pacientes experimentaron 413 eventos adversos (dolor en el lugar de la inyección, hiperglucemia, hipoglucemia) n.s. entre los tres tamaños de aguja
Ignaut (2012) EE.UU.	n.i.	- 5mm vs. 8mm (EVA 11 puntos): 0.14 ± 2.56 vs. 0.74 ± 2.49, respectivamente (n.s.)	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	Mediana de eventos: - 5mm- 20U: 0.04	Sangrado, n (%): - 5mm-20U: 13 (10.48%) - 5mm-60U: 3 (4.92%)

Agujas para plumas de insulina

Tabla 6. Principales resultados de los estudios incluidos en función de la longitud, diámetro y geometría de las agujas								
Autor (año) País	HbA1c / FA / AG	Dolor	Preferencias / Satisfacción	Facilidad de uso	Facilidad de inserción	Ansiedad / Impresión visual	Fugas de insulina	Eventos adversos
							<ul style="list-style-type: none"> - 5mm - 60U: 0.04 - 8mm-20U: 0.02 - 8mm-60U: 0.02 (n.s.) 	<ul style="list-style-type: none"> - 8mm-20U: 7 (5.83%) - 8mm - 60U: 4 (6.56%) (n.s.) <p>Hematomas, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5mm-20U: 3 (8.11%) - 5mm-60U: 4 (21.05%) - 8mm-20U: 4 (10.81%) - 8mm - 60U: 5 (26.32%) (n.s.)
Kreugel (2011) Países Bajos	<p>Grupo A: 5mm x 31G → 8mm x 31G</p> <p>HbA1c (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5mm: 7.5±1.0 - 8mm: 7.6±1.1 (n.s.) <p>Fru (µmol/L)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5mm: 259±59 - 8mm: 275±52 	<ul style="list-style-type: none"> - 5mm vs. 8mm (EVA 100mm): 7mm (rango: 0-22) vs. 9mm (rango: 0-23), respectivamente (n.s.) 	<p>5mm: 46%</p> <p>8mm: 21%</p> <p>No preferencia: 13% (n.s.)</p>	n.i.	n.i.	n.i.	<p>No existe correlación (para ambas agujas) entre la fuga de insulina por la piel y determinantes como: IMC, HbA1c, ratio cintura-cadera, la dosis de insulina diaria, la</p>	<p>Sangrado y Hematomas r: 0.48 y r: 0.53, (p<0.01), para las agujas de 8mm y 5mm, respectivamente)</p> <p>Hipoglucemias</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4mm: 44% nunca, 34% <1/semana, 16% 1-2/semana, 6% >2/semana

Agujas para plumas de insulina

Tabla 6. Principales resultados de los estudios incluidos en función de la longitud, diámetro y geometría de las agujas								
Autor (año) País	HbA1c / FA / AG	Dolor	Preferencias / Satisfacción	Facilidad de uso	Facilidad de inserción	Ansiedad / Impresión visual	Fugas de insulina	Eventos adversos
	(n.s.) 1.5-AG (mg/L) - 5mm: 10.3±6.5 - 8mm: 10.3±6.9 (n.s.) Grupo B: 8mm x 31G → 5mm x 31G HbA1c (%) - 5mm: 7.5±0.8 - 8mm: 7.4±0.8 (n.s.) Fru (µmol/L) - 5mm: 258±42 - 8mm: 252±38 (n.s.) 1.5-AG (mg/L) - 5mm: 10.4±6.2 - 8mm: 11.0±6.6 (n.s.)						zona de la inyección, pliegue de la piel durante la inyección (la técnica de inyección solo para las agujas de 8mm)	- 8mm: 44% nunca, 42% <1/semana, 10% 1- 2/semana, 4% >2/semana (n.s.)

Agujas para plumas de insulina

Tabla 6. Principales resultados de los estudios incluidos en función de la longitud, diámetro y geometría de las agujas								
Autor (año) País	HbA1c / FA / AG	Dolor	Preferencias / Satisfacción	Facilidad de uso	Facilidad de inserción	Ansiedad / Impresión visual	Fugas de insulina	Eventos adversos
Miwa (2012) Japón	AG (%) - Media absoluta del cambio (P1- P2): 5.63 (IC 95%: 3.67-7.59) (p<0.05)	- 4mm x 32G vs. 6mm x 32G (EVA 150mm): - 16.6mm (-26.0mm,-7.3mm) (p<0.05)	4mm > 6mm (p<0.05)	4mm > 6mm (p<0.05)	Flexiones de la aguja, % (n/N): - 4mm x 32G: 7.3% (3/41) - 6mm x 32G: 4.9% (2/41) (n.s.) Roturas de la aguja, % (n/N): - 4mm x 32G: 0% (0/41) - 6mm x 32G: 2.4% (1/41) (n.s.)	n.i.	Fuga por la piel, % (n/N): - 4mm x 32G: 19.5% (8/41) - 6mm x 32G: 12.2% (5/41) (n.s.) Fuga desde la aguja, % (n/N): - 4mm x 32G: 31.7% (13/41) - 6mm x 32G: 26.8% (11/41) (n.s.)	Sangrado, % (n/N): - 4mm x 32G: 48.8% (20/41) - 6mm x 32G: 39.0% (16/41) (n.s.)
McKay (2009) Reino Unido	n.i.	6mm x 32G y 8mm x 30G (EVA 100mm): 75% de los pacientes: ≤12mm	6mm x 32G vs. 8mm x 30G vs. No preferencia	6mm x 32G > 8mm x 30G	Presión de la inyección: 6mm x 32 < 8mm x 30G	6mm x 32G < 8mm x 30G	n.i.	Sangrado y hematomas: - 6mm x 32G: 1 evento

Agujas para plumas de insulina

Tabla 6. Principales resultados de los estudios incluidos en función de la longitud, diámetro y geometría de las agujas								
Autor (año) País	HbA1c / FA / AG	Dolor	Preferencias / Satisfacción	Facilidad de uso	Facilidad de inserción	Ansiedad / Impresión visual	Fugas de insulina	Eventos adversos
		<p>6mm x 32G vs. 8mm x 32G</p> <ul style="list-style-type: none"> - No dolor: 24% vs. 15% - Poco o ningún dolor: 57% vs. 40% <p>Inyección en abdomen 6mm x 32G < 8mm x 30G: -1.53 (<0.001)</p> <p>Inyección en muslo 6mm x 32G < 8mm x 30G: -1.25 (<0.001)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - >40U/día: 51% vs. 40% vs. 9 (dif 12, IC 95%: 0.03-0.21) - ≤40U/día: 62% vs. 20% vs. 18% (dif 42, IC 95%: 0.33-0.51) - ≥2 inyecciones /día: 60% vs. 27% vs. 13% (dif 33, IC 95%: 0.23-0.44) - <2 inyecciones /día: 57% vs. 27% vs. 16% (dif 30, IC 95%: 0.21-0.38) 		<p>(p<0.01)</p> <p>6mm x 32G:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 75% fácil o muy fácil - 24% difícil o muy difícil <p>8mm x 30G:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 85% fácil o muy fácil - 15% difícil o muy difícil <p>>40U/día con inyecciones al menos 1 vez/día o ≥2/día: 6mm x 32G < 8mm x 30G (p<0.05)</p> <p>Facilidad de inserción: 6mm x 32G > 8mm x 30G</p>			<ul style="list-style-type: none"> - 8mm x 30G: 3 eventos

Agujas para plumas de insulina

Tabla 6. Principales resultados de los estudios incluidos en función de la longitud, diámetro y geometría de las agujas								
Autor (año) País	HbA1c / FA / AG	Dolor	Preferencias / Satisfacción	Facilidad de uso	Facilidad de inserción	Ansiedad / Impresión visual	Fugas de insulina	Eventos adversos
Iwanaga (2009)** Japón	n.i.	6mm x 32G < 5mm x 31G (p<0.01)	6mm x 32G > 5mm x 31G (p<0.01)	6mm x 32G > 5mm x 31G (p<0.01)	6mm x 32G > 5mm x 31G (p<0.01)	6mm x 32G < 5mm x 31G (p<0.01)	6mm x 32G < 5mm x 31G (p<0.01)	Sangrado y hematomas: 6mm x 32G < 5mm x 31G (p<0.01)
Miyakoshi (2007)** Japón	n.i.	Estudio 1: 5mm x 33G (A) vs. 5mm x 31G (n.s.) Estudio 2: 5mm x 33G (B) < 5mm x 31G (p<0.01)	Estudio 1: 5mm x 33G (A) vs. 5mm x 31G (n.s.) Estudio 2: 5mm x 33G (B) > 5mm x 31G (p<0.01)	Estudio 1: 5mm x 33G (A) vs. 5mm x 31G (n.s.) Estudio 2: 5mm x 33G (B) > 5mm x 31G (n.s.)	Estudio 1: 5mm x 33G (A) vs. 5mm x 31G (n.s.) Estudio 2: 5mm x 33G (B) > 5mm x 31G (p<0.01)	Estudio 1: 5mm x 33G (A) < 5mm x 31G (p<0.05) Estudio 2: 5mm x 33G (B) < 5mm x 31G (p<0.01)	Estudio 1: 5mm x 33G (A) vs. 5mm x 31G (n.s.) Estudio 2: 5mm x 33G (B) < 5mm x 31G (p<0.01)	Sangrado: Estudio 1: 5mm x 33G (A) vs. 5mm x 31G (n.s.) Estudio 2: 5mm x 33G (B) < 5mm x 31G (p<0.01) Hematomas: Estudio 1: 5mm x 33G (A) < 5mm x 31G (n.s.) (p<0.05) Estudio 2: 5mm x 33G (B) < 5mm x 31G (p<0.01)
Schwartz (2004) EE.UU.	HbA1c (%) - 6mm x 31G vs. 12.7mm x 29G: 7.6% (1.20%) vs. 7.9%	6mm x 31G < 12.7mm x 29G (70% vs. 11%; p<0.001) Cuando fueron cegados los pacientes en esta	6mm x 31G > 12.7mm x 29G (89% vs. 11%; p<0.001)	6mm x 31G vs. 12.7mm x 29G (n.s.)	n.i.	n.i.	6mm x 31G vs. 12.7mm x 29G (2.7mm (3.26) vs. 3.2mm (4.49) (n.s.)	Hematomas: 6mm x 31G vs. 12.7mm x 29G (51% vs. 34%) (n.s.) Hipoglucemias:

Agujas para plumas de insulina

Tabla 6. Principales resultados de los estudios incluidos en función de la longitud, diámetro y geometría de las agujas								
Autor (año) País	HbA1c / FA / AG	Dolor	Preferencias / Satisfacción	Facilidad de uso	Facilidad de inserción	Ansiedad / Impresión visual	Fugas de insulina	Eventos adversos
	(1.54%) (n.s. con línea base)	prueba: 6mm x 31G vs. 12.7mm x 29G (2.54 (8.20 vs. 2.38) (n.s.)						6mm x 31G: 26% informó sobre 16 eventos (5 menores y 11 con síntomas solamente) 12.7mm x 29G: 31% informó sobre 18 eventos (5 menores y 13 con síntomas solamente)
*: Forman parte del mismo estudio (Hirsch 2010). **: Forman parte del mismo estudio (Miyakoshi 2007). AG: Albúmina glicosilada. EVA: Escala visual analógica. Fru: Fructosamida. G: gauge (calibre). GS: glucosa en sangre. HbA1c: Hemoglobina glicosilada. IMC: Índice de masa corporal. mm: milímetros. n.i.: no informa. n.i.d.: no informa el dato específico. n.s.: no hay diferencias estadísticamente significativas. P1= Período 1. P2: Período 2. r: correlación de Pearson. U: unidades								

Tabla 7. Principales resultados de los estudios incluidos que comparan agujas					
Autor (año) País	Agujas	Control glicémico	Dolor	Preferencia global	Eventos adversos
Asakura (2006) Japón	AGUJA T: (Terumo Corp.) 5mm x33G punta cónica vs. AGUJA B: Micro-Fine®+ (Nippon Becton Dickinson Co.)	n.i.	EVA: Aguja T: 1,48±0,18 cm vs. Aguja B: 2,47±0,24 cm (p<0,001)	- Aguja T: 44,4% - Aguja B: 18,8% - No diferencias entre agujas: 36,7%	<u>Fugas:</u> - Aguja T: 90 - Aguja B: 179 (p=0,528) <u>Sangrado:</u> - Aguja T: 89 - Aguja B: 180 (p=0,595)

Agujas para plumas de insulina

Tabla 7. Principales resultados de los estudios incluidos que comparan agujas					
Autor (año) País	Agujas	Control glicémico	Dolor	Preferencia global	Eventos adversos
	5mm x 31G punta plana				<u>Obstrucción:</u> - Aguja T: 90 - Aguja B: 180 (p=0,258)
Nagai (2013) Japón	<u>AGUJA T:</u> (Terumo Corp.) 5mm x 33G punta cónica vs. <u>AGUJA B:</u> Micro-Fine®+ (Nippon Becton Dickinson Co.) 4mm x 32G punta plana	<u>Grupo 1:</u> - AG basal: 20,4±4,4% - AG Aguja B: 20,5±4,7% - AG Aguja T: 20,2±4,4% <u>Grupo 2:</u> - AG basal: 19,3±3,3% - AG Aguja T: 19,6±3,6% - AG Aguja B: 19,5±3,6%	<u>EVA 150mm (Aguja B vs. Aguja T):</u> - 14,5mm (IC95%: - 20,9mm, -8,0mm; p<0,001)	n.i.d. En todos los ítems del cuestionario la Aguja B obtiene es preferida por los pacientes que la Aguja T.	<u>Sangrado:</u> - Aguja T: 3,7% - Aguja B: 2,2% (p<0,0001) <u>Goteo desde la piel:</u> - Aguja T: 3,9% - Aguja B: 2,4% (p<0,0001) <u>Goteo desde la punta de la aguja:</u> - Aguja T: 6,3% - Aguja B: 4,3% (p<0,0001) <u>Flexión de la aguja:</u> - Aguja T: 0,2% - Aguja B: 0,06% (p<0,05) <u>Rotura de la aguja</u> - Aguja T: 0,05% - Aguja B: 0,01% (p=0,366)
<p>AG: Albúmina glicosilada. EVA: Escala visual analógica. G: gauge (calibre). mm: milímetros. n.i.: no informa. n.i.d.: no informa el dato específico. n.s.: no hay diferencias estadísticamente significativas.</p>					

4. OTRAS CONSIDERACIONES

En este apartado se incluye información procedente de otras fuentes de información o sobre otros resultados no incluidos en la revisión sistemática, pero que pudieran ser de interés para documentar futuros concursos públicos a desarrollar por el Servicio Canario de Salud

4.1. Guías de práctica clínica

Después de revisar las diferentes guías de práctica clínica más recientes, se identificó la Guía Española de Práctica Clínica sobre diabetes mellitus tipo 1 de 2012 (GPC sobre Diabetes Mellitus tipo 1, 2012) donde se recopilan las últimas evidencias sobre el manejo terapéutico de la DM y se incluyen las recomendaciones de la Guía del NICE (NICE clinical guideline 15, 2004), basadas en los resultados del estudio ITQ (Injection Technique Questionnaire) de 2009 y las recomendaciones del TITAN (THIRD Injection Technique Workshop in Athens) de 2009. En cuanto a las características de las agujas para el tratamiento auto-inyectable de insulina, las conclusiones establecen que:

- Las agujas de 5 mm y 6 mm han demostrado efectividad, seguridad y tolerabilidad, incluso en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 obesos, similares a las de 8 mm y 12,7 mm (Nivel de evidencia ECA 1+).
- No existe evidencia concordante que indique más fugas de insulina o peor control metabólico con agujas cortas (4 mm, 5 mm, 6 mm). Por otra parte, se ha demostrado que producen menos dolor y que son mejor aceptadas por los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (Nivel de evidencia ECA 1+).
- En personas delgadas es preferible inyectar con aguja de 4 mm perpendicular a la piel y sin pliegue para favorecer la administración subcutánea de insulina. En los casos en que se utilicen agujas de 6 mm es mejor utilizar pliegue cutáneo y ángulo de 45° (Nivel de evidencia ECA 1+).
- En niños con diabetes mellitus tipo 1, si se utiliza aguja de 6 mm, la inyección a 45° y con pliegue cutáneo favorece la administración subcutánea de insulina (Nivel de evidencia ECA 1+).

Entre las recomendaciones sobre el tamaño de las agujas, la GPC española establece que:

- En adultos con diabetes mellitus tipo 1 las agujas de 4, 5 y 6 mm pueden ser utilizadas incluso por personas obesas y no requieren generalmente de pliegue cutáneo, en particular las agujas de 4 mm (Grado de recomendación A).
- No hay ninguna razón médica para recomendar agujas mayores de 8 mm. La terapia inicial ha de comenzar con agujas lo más cortas posibles (Grado de recomendación B).
- Los niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 han de emplear agujas de 4, 5 o 6 mm (Grado de recomendación A).
- No hay ninguna razón médica para recomendar agujas de más de 6 mm en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 (Grado de recomendación B).

[Los niveles de evidencia y grados de recomendación pueden consultarse en el Anexo 7 de este documento].

4.2. Aspectos a tener en cuenta en las pruebas del producto y evaluación de la calidad técnica

A continuación se mencionan algunas características relevantes de las agujas para plumas de insulina que se han de considerar en la evaluación de efectividad, seguridad y aceptabilidad del producto.

Prueba del producto:

- Ausencia de efectos adversos derivados del uso de la aguja durante el pinchazo
- Facilidad de la aguja para ajustar y enroscar en todas las plumas para la administración de insulina
- Facilidad para que la aguja se deslice a través de la piel durante el pinchazo
- Dificultad para que la aguja se doble durante el pinchazo
- Ausencia de pérdida de insulina mientras se está enroscando la aguja

Evaluación de la calidad técnica:

- Diámetro interno de las cánulas
- Mejoras técnicas (biselado de la punta de la aguja, siliconado, tecnología de pared fina)

5. CONCLUSIONES

- En general, las agujas de diámetro estrecho (30-32G), diseñada con tecnología de pared fina y con una longitud < 8mm, puede reducir el dolor autopercebido por los pacientes e incrementar su satisfacción con el tratamiento, aunque esto no se ha podido demostrar en estudios con enmascaramiento de la aguja, ni en estudios a medio y largo plazo.
- En general, las agujas de 4mm x 32G proporcionan un control glucémico similar al que proporcionan las agujas de mayor longitud, son seguras al no incrementar la fuga de insulina; y son mejor toleradas por los pacientes obesos ($IMC \geq 30$ kg/mg²) y no obesos ($IMC < 30$ kg/mg²), independientemente de la dosificación de insulina.
- En general, las agujas de 5mm son similares a las agujas de 8mm en relación con la fuga de insulina postinyección en pacientes obesos con DM1 y DM2. Asimismo, son similares con respecto a la intensidad del dolor, sangrado y hematomas en la zona de la inyección (con 20U y 60U de insulina).
- En general, las agujas < 8mm son apropiadas para ser usadas tanto en personas con peso normal ($IMC < 30$ kg/mg²) como con pacientes pediátricos y adultos obesos ($IMC \geq 30$ kg/mg²), y son preferidas por ellos. La elección de la longitud óptima de la aguja también depende de las preferencias del paciente y profesional. Aun así, no se justifica, en base a la evidencia científica disponible, el uso de agujas ≥ 8 mm.
- En los estudios donde se enmascaró la longitud de la aguja (administración por parte del personal investigador), no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el dolor autopercebido por los pacientes.
- No existe evidencia científica sobre el coste-efectividad de los diferentes tipos de agujas por lo que no se puede extraer ninguna conclusión en estos términos.
- Una técnica adecuada de la inyección de insulina puede facilitar el control glucémico al maximizar la absorción de la insulina y minimizar el dolor asociado a la inyección, favoreciendo así la adherencia al tratamiento. La selección de la aguja es un componente a considerar, conjuntamente con la identificación de la zona y el adecuado entrenamiento del paciente o cuidador sobre la técnica de inyección más apropiada.

6. RECOMENDACIONES

- Se recomienda enfatizar la importancia de la adecuada educación diabetológica sobre la técnica y las zonas de inyección más apropiadas, con el fin de facilitar el control glucémico, maximizando la absorción de la insulina y minimizando el dolor asociado a la inyección, así como la adherencia al tratamiento.
- Se recomienda el uso de agujas para plumas de insulina con una longitud < 8mm y con un diámetro estrecho (30-32G), tanto en niños y adultos con normo o sobrepeso.
- Se recomienda tener en cuenta las preferencias del paciente y profesional para la elección de la longitud óptima de la aguja.
- Se precisa disponer de estudios de coste-efectividad a medio-largo plazo, en los que se comparen los costes y resultados en salud de los diferentes tipos de aguja.
- Se recomienda la realización de estudios primarios en los que se evalúe: a) un test de caracterización objetiva sobre las especificaciones técnicas, envasado, etiquetado y los resultados de salud relevantes para los pacientes a corto, medio y largo plazo; así como b) un test de percepción del usuario, en el que se evalúen los productos en condiciones normales de utilización.

7. REVISIÓN EXTERNA

El presente informe, una vez finalizado, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de reconocidos expertos en el tema, representantes de pacientes y las empresas que suministran el producto, con el objetivo de asegurar su calidad, precisión y validez. Cuando realizaron aportaciones que modificaban las conclusiones iniciales del informe fueron incorporadas al documento solo si estuvieron suficientemente argumentadas o basadas en pruebas científicas de calidad.

Revisores externos:

- Dr. Mauro Boronat Cortés. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.
- Dr. Ignacio Conget Donlo. Unidad de Diabetes. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona.

Representantes de pacientes:

- Sr. Julián González Hernández. Presidente de la Federación de Asociaciones de Diabetes de Canarias (FADICAN).

Empresas contactadas:

- Becton Dickinson S.A.
- Marcial Fernández Betancort S.L.
- PIC Solution
- B Braun Medical S.L. (aunque no respondió)

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud (SESCS) asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de este informe. Las manifestaciones, conclusiones y recomendaciones de este informe son las del Servicio de Evaluación y no las de sus revisores.

El servicio de Evaluación de Tecnología Sanitaria prestado por el SESCO es un servicio de información para aquellos profesionales sanitarios y otros decisores involucrados en la planificación y la prestación de la atención sanitaria en Canarias. Las respuestas a las preguntas planteadas se basan en una búsqueda limitada de la literatura y no son revisiones sistemáticas completas. La intención es proporcionar una lista de fuentes y un resumen de la mejor evidencia sobre el tema que el Servicio ha podido identificar con el mayor esfuerzo dentro del tiempo disponible. Sin embargo, el SESCO ha tenido extremo cuidado en la preparación del presente informe para asegurar que sus contenidos sean exactos, completos y actualizados.

8. CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores y revisores externos del presente informe declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con su contenido.

9. AGRADECIMIENTOS

Se agradece la colaboración de los representantes de las empresas mencionadas anteriormente y a Carlos González Rodríguez por el apoyo en la búsqueda y obtención de los artículos de la revisión.

10. REFERENCIAS

Aronson, R. The Role of Comfort and Discomfort in Insulin Therapy. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2012;14(8):741-747.

Asakura T, Seino H, Nunoi K, Hashimoto K, Mutou T, Yamazaki K, et al. Usability of a microtapered needle (TN3305) for insulin treatment in Japanese patients with diabetes mellitus: a comparative clinical study with a standard thin wall needle. *Diabetes Technol. Ther.* 2006 Aug;8(4):489-94.

Boletín Oficial de Canarias núm. 119 de Lunes 23 de junio de 2014. Servicio Canario de la Salud. Gerencia de Atención Primaria del Área de Salud de Tenerife.- Anuncio de 12 de junio de 2014, por el que se hace pública la adjudicación y formalización del contrato para suministro de agujas para bolígrafo de insulina.- Expte. nº 61/S/13/SU/GE/A/P732.

Frid A, Hirsch L, Gaspar R, Hicks D, Kreugel G, Liersch J, et al. New injection recommendations for patients with diabetes. *Diabetes Metab.* 2010 Sep;36 Suppl 2:S3-18.

Gibney M, Arce CH, Byron KJ, Hirsch LJ. Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes at sites used for insulin injections: implications for needle length recommendations. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010 Jun;26(6):1519-30.

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Mellitus tipo 1. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco-Osteba; 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA nº 2009/10.

Hansen B, Matytsina I. Insulin administration: selecting the appropriate needle and individualizing the injection technique. *Expert Opinion on Drug Delivery* 2011;8(10):1395-1406.

Hirsch LJ, Gibney M, Albanese J, Qu S, Kassler-Taub K, Klaff LJ, et al. Comparative glycemic control, safety and patient ratings for a new 4 mm x 32G insulin pen needle in adults with diabetes. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010 Jun;26(6):1531-41.

Hirsch LJ, Gibney M, Li L, Bérubé J. Glycemic control, reported pain and leakage with a 4 mm x 32 G pen needle in obese and non-obese adults with diabetes: a post hoc analysis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2012 Aug;28(8):1305-11.

Hirsch LJ, Gibney M, Berube J, Manocchio J. Impact of a Modified Needle Tip Geometry on Penetration Force as well as Acceptability, Preference, and Perceived Pain in Subjects with Diabetes. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2012;6(2):328-35.

Iwanaga M, Kamoi K. Patient perceptions of injection pain and anxiety: a comparison of NovoFine 32-gauge tip 6mm and Micro Fine Plus 31-gauge 5mm needles. *Diabetes Technol. Ther.* 2009 Feb;11(2):81-6.

Ignaut DA, Fu H. Comparison of Insulin Diluent Leakage Postinjection Using Two Different Needle Lengths and Injection Volumes in Obese Patients with Type 1 or Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2012;6(2):389-93.

Korytkowski M, Niskanen L, Asakura T. FlexPen: addressing issues of confidence and convenience in insulin delivery. *Clinical Therapeutics* 2005;27 Suppl B:S89-100.

Kreugel G, Keers JC, Kerstens MN, Wolffenbuttel BHR. Randomized trial on the influence of the length of two insulin pen needles on glycemic control and patient preference in obese patients with diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2011 Jul;13(7):737-41.

McKay M, Compion G, Lytzen L. A comparison of insulin injection needles on patients' perceptions of pain, handling, and acceptability: a randomized, open-label, crossover study in subjects with diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2009 Mar;11(3):195-201.

Miwa T, Itoh R, Kobayashi T, Tanabe T, Shikuma J, Takahashi T, et al. Comparison of the effects of a new 32-gauge × 4-mm pen needle and a 32-gauge × 6-mm pen needle on glycemic control, safety, and patient ratings in Japanese adults with diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2012 Dec;14(12):1084-90.

Miyakoshi M, Kamoi K, Iwanaga M, Hoshiyama a., Yamada a. Comparison of Patient's Preference, Pain Perception, and Usability between Micro Fine plus(R) 31-Gauge Needle and Microtapered NanoPass(R) 33-Gauge Needle for Insulin Therapy. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2007 Sep 1;1(5):718-24.

Nagai Y, Ohshige T, Arai K, Kobayashi H, Sada Y, Ohmori S, et al. Comparison between shorter straight and thinner microtapered insulin injection needles. *Diabetes Technol. Ther.* 2013 Jul;15(7):550-5.

NICE clinical guideline 15. Type 1 diabetes. Diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults; 2004. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg15>.

Oxman AD, Guyatt GH et al. User's Guides to The Medical Literature. VI. How to use an overview. *JAMA* 1994; 272 (17): 1367-1371.

Schwartz S, Hassman D, Shelmet J, Sievers R, Weinstein R, Liang J, et al. A multicenter, open-label, randomized, two-period crossover trial comparing glycemic control, satisfaction, and preference achieved with a 31 gauge x 6 mm needle versus a 29 gauge x 12.7 mm needle in obese patients with diabetes mellitus. *Clin. Ther.* 2004 Oct;26(10):1663-78.

SIGN 50: A guideline developers' handbook. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, March 2004. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>

Agujas para plumas de insulina

ANEXO 1. Ficha Técnica. Aguja BD para plumas y jeringas precargadas de insulina. Longitud 5mm.

Marca comercial: Aguja BD™ para plumas y jeringas precargadas de insulina. Longitud 5 mm
Referencia: 320212
Indicaciones: Inyección subcutánea de insulina para todo tipo de pacientes.
Descripción: <ul style="list-style-type: none">• Aguja con punta de triple biselado que facilita la perforación.• Cono traslúcido que permite visualizar una extracción accidental de sangre.• Cono con conexión roscada para asegurar una correcta fijación.• 100 % compatible con todas las plumas, jeringa precargadas y bolígrafos de insulina• Aguja exenta de látex.
Material / Composición: <ul style="list-style-type: none">• Cánula de acero inoxidable de grado médico.• Cono de material plástico: Polipropileno.• Protectores de aguja: Polietileno.• Adhesivo aguja: Adhesivo curado con ultravioleta• Lubricante: Silicona.• Precinto protector aguja: Papel Copolímero.• Método de esterilización utilizado radiación gamma.
Medidas / Dimensiones: Aguja TW (pared fina) 0,25mm Ø (31G) y 5mm de longitud
Envasado: <ul style="list-style-type: none">• Envase unitario estéril con precinto protector.• Código de color en precinto del envase unitario, presentación de la caja y embalaje• Etiquetado que cumple la norma EN 980:2008 y en el que figura:<ul style="list-style-type: none">○ La denominación del artículo: Aguja BD™ (31G) 0,25mmx5mm.○ El método de esterilización utilizado: Irradiación.○ La fecha de caducidad.○ El número de lote.○ Condiciones de conservación○ Marcado CE○ La referencia comercial• Presentación y embalaje:<ul style="list-style-type: none">• Cajas de 100 unidades.• Embalaje de 1.200 unidades.
Conservación: Temperatura ambiente.
Garantía de Calidad: <p>Marcado CE 252.128 Organismo Notificador NSAI 0050 Cumple con los estándares de las ISO 7864 para agujas hipodérmicas de un solo uso y la ISO 11608-2. De acuerdo con la normativa ISO 11608-2 para agujas de pluma.</p>
Información Técnica: <p>Aguja diseñada con ángulo de rotación bajo, proceso de afilado y pulido realizado por el método de perlado con esferas de cristal que necesita menor fuerza para penetrar la piel y minimiza el trauma en el tejido cutáneo. Además incorpora la tecnología de pared fina (Thin Wall). Manteniendo el diámetro exterior su diámetro interior es más grande, y por lo tanto la tasa de flujo de la insulina se ve mejorada. Esto se traduce en un mayor confort en la inyección ya que las agujas BDTM proporcionan: menor tiempo de inyección, menor presión en el émbolo para realizar la inyección, e inyecciones más fáciles para personas con poca destreza. La conexión de rosca permite una conexión segura y precisa a la pluma, evitando pérdidas de insulina por los lados. Esta aguja es 100% compatible con todas las plumas de insulina disponibles en el mercado.</p> <p>BD incorpora código de color para una rápida y sencilla identificación tanto por los usuarios como los profesionales sanitarios en, capuchón interior protector aguja, precinto protector de papel, Cajas de 100 unidades, Etiquetado caja de embalaje.</p> <p>Incorpora código de barras en caja de 100 unidades y embalaje de 1.200 unidades para facilitar el control de existencias.</p>
Unidad Mínima de Venta: 1.200 unidades
Unidades contenidas: 12 cajas de 100 unidades

Agujas para plumas de insulina

ANEXO 2. Ficha Técnica. Aguja BD para plumas y jeringas precargadas de insulina. Longitud 8mm.

Marca comercial: Aguja BD™ para plumas y jeringas precargadas de insulina. Longitud 8 mm
Referencia: 320213
Indicaciones: Inyección subcutánea de insulina. Pacientes de constitución normal u obesa
Descripción: <ul style="list-style-type: none">• Aguja con punta de triple biselado que facilita la perforación.• Cono traslúcido que permite visualizar una extracción accidental de sangre.• Cono con conexión roscada para asegurar una correcta fijación.• 100 % compatible con todas las plumas, jeringa precargadas y bolígrafos de insulina• Aguja exenta de látex.
Material / Composición: <ul style="list-style-type: none">• Cánula de acero inoxidable de grado médico.• Cono de material plástico: Polipropileno.• Protectores de aguja: Polietileno.• Adhesivo aguja: Adhesivo curado con ultravioleta• Lubricante: Silicona.• Precinto protector aguja: Papel Copolímero.• Método de esterilización utilizado radiación gamma.
Medidas / Dimensiones: Aguja TW (pared fina) 0,25mm Ø (31G) y 8mm de longitud
Envasado: <ul style="list-style-type: none">• Envase unitario estéril con precinto protector.• Código de color en precinto del envase unitario, presentación de la caja y embalaje• Etiquetado que cumple la norma EN 980:2008 y en el que figura:<ul style="list-style-type: none">○ La denominación del artículo: Aguja BD™ (31G) 0,25mmx8mm.○ El método de esterilización utilizado: Irradiación.○ La fecha de caducidad.○ El número de lote.○ Condiciones de conservación○ Marcado CE○ La referencia comercial• Presentación y embalaje:<ul style="list-style-type: none">• Cajas de 100 unidades.• Embalaje de 1.200 unidades.
Conservación: Temperatura ambiente.
Garantía de Calidad: <p>Marcado CE 252.128 Organismo Notificador NSAI 0050 Cumple con los estándares de las ISO 7864 para agujas hipodérmicas de un solo uso y la ISO 11608-2. De acuerdo con la normativa ISO 11608-2 para agujas de pluma.</p>
Información Técnica: <p>Aguja diseñada con ángulo de rotación bajo, proceso de afilado y pulido realizado por el método de perlado con esferas de cristal que necesita menor fuerza para penetrar la piel y minimiza el trauma en el tejido cutáneo. Además incorpora la tecnología de pared fina (Thin Wall). Manteniendo el diámetro exterior su diámetro interior es más grande, y por lo tanto la tasa de flujo de la insulina se ve mejorada. Esto se traduce en un mayor confort en la inyección ya que las agujas BDTM proporcionan: menor tiempo de inyección, menor presión en el émbolo para realizar la inyección, e inyecciones más fáciles para personas con poca destreza. La conexión de rosca permite una conexión segura y precisa a la pluma, evitando pérdidas de insulina por los lados. Esta aguja es 100% compatible con todas las plumas de insulina disponibles en el mercado.</p> <p>BD incorpora código de color para una rápida y sencilla identificación tanto por los usuarios como los profesionales sanitarios en, capuchón interior protector aguja, precinto protector de papel, Cajas de 100 unidades, Etiquetado caja de embalaje.</p> <p>Incorpora código de barras en caja de 100 unidades y embalaje de 1.200 unidades para facilitar el control de existencias.</p>
Unidad Mínima de Venta: 1.200 unidades
Unidades contenidas: 12 cajas de 100 unidades

Agujas para plumas de insulina

ANEXO 3. Ficha Técnica. Aguja BD para plumas y jeringas precargadas de insulina. Longitud 12.7mm.

Marca comercial: Aguja BD™ para plumas y jeringas precargadas de insulina. Longitud 12,7 mm
Referencia: 320216
Indicaciones: Inyección subcutánea de insulina. Pacientes de constitución normal u obesa.
Descripción: <ul style="list-style-type: none">• Aguja con punta de triple biselado que facilita la perforación.• Cono traslúcido que permite visualizar una extracción accidental de sangre.• Cono con conexión roscada para asegurar una correcta fijación.• 100 % compatible con todas las plumas, jeringa precargadas y bolígrafos de insulina• Aguja exenta de látex.
Material / Composición: <ul style="list-style-type: none">• Cánula de acero inoxidable de grado médico.• Cono de material plástico: Polipropileno.• Protectores de aguja: Polietileno.• Adhesivo aguja: Adhesivo curado con ultravioleta• Lubricante: Silicona.• Precinto protector aguja: Papel Copolímero.• Método de esterilización utilizado radiación gamma.
Medidas / Dimensiones: Aguja TW (pared fina) 0,33mm Ø (29G) y 12,7mm de longitud
Invasado: <ul style="list-style-type: none">• Envase unitario estéril con precinto protector.• Código de color en precinto del envase unitario, presentación de la caja y embalaje• Etiquetado que cumple la norma EN 980:2008 y en el que figura:<ul style="list-style-type: none">○ La denominación del artículo: Aguja BD™ (29G) 0,33mmx12,7mm.○ El método de esterilización utilizado: Irradiación.○ La fecha de caducidad.○ El número de lote.○ Condiciones de conservación○ Marcado CE○ La referencia comercial• Presentación y embalaje:<ul style="list-style-type: none">• Cajas de 100 unidades.• Embalaje de 1.200 unidades.
Conservación: Temperatura ambiente.
Garantía de Calidad: <p>Marcado CE 252.128 Organismo Notificador NSAI 0050 Cumple con los estándares de las ISO 7864 para agujas hipodérmicas de un solo uso y la ISO 11608-2. De acuerdo con la normativa ISO 11608-2 para agujas de pluma.</p>
Información Técnica: <p>Aguja diseñada con ángulo de rotación bajo, proceso de afilado y pulido realizado por el método de perlado con esferas de cristal que necesita menor fuerza para penetrar la piel y minimiza el trauma en el tejido cutáneo. Además incorpora la tecnología de pared fina (Thin Wall). Manteniendo el diámetro exterior su diámetro interior es más grande, y por lo tanto la tasa de flujo de la insulina se ve mejorada. Esto se traduce en un mayor confort en la inyección ya que las agujas BDTM proporcionan: menor tiempo de inyección, menor presión en el émbolo para realizar la inyección e inyecciones más fáciles para personas con poca destreza. La conexión de rosca permite una conexión segura y precisa a la pluma, evitando pérdidas de insulina por los lados. Esta aguja es 100% compatible con todas las plumas de insulina disponibles en el mercado.</p> <p>BD incorpora código de color para una rápida y sencilla identificación tanto por los usuarios como los profesionales sanitarios en, capuchón interior protector aguja, precinto protector de papel, Cajas de 100 unidades, Etiquetado caja de embalaje.</p> <p>Incorpora código de barras en caja de 100 unidades y embalaje de 1.200 unidades para facilitar el control de existencias.</p>
Unidad Mínima de Venta: 1.200 unidades
Unidades contenidas: 12 cajas de 100 unidades

ANEXO 4. Estrategia de búsqueda en MEDLINE (OVID)

1	*Diabetes Mellitus, Type 2/ or *Diabetes Mellitus, Type 1/ or *Diabetes Mellitus/	175662
2	(Diabetes Mellitus adj2 (type 2 or type II or Tipe 1 or Tipe I)).tw.	25533
3	insulin-dependent diabetes.tw.	20087
4	1 or 2 or 3	190194
5	(Pen or Needles).tw.	19822
6	*Injections, Subcutaneous/ or *Drug Delivery Systems/ae, is [Adverse Effects, Instrumentation]	2221
7	*Needles/	4924
8	*Self Administration/is [Instrumentation]	115
9	*Self-Help Devices/	2489
10	5 or 6 or 7 or 8 or 9	27642
11	*Insulin/	79103
12	Insulin.tw.	277921
13	11 or 12	284084
14	*Pain/et [Etiology]	9822
15	*Pain Perception/	584
16	*Patient Satisfaction/	20926
17	*Treatment Outcome/	4640
18	(penetration or drag forces or adverse effects).tw.	136042
19	*Patient Preference/	1884
20	(Effectiveness or Efficacy or safety or effect or effects or Security or Adverse effect or Adverse effects or Adverse event or Adverse events or Adverse reaction or Adverse reactions or Side effect).ab,ti.	4620830
21	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	4683229
22	4 and 10 and 13 and 21	168
23	limit 22 to (english or spanish)	151
24	remove duplicates from 23	145

ANEXO 5. Escala de Oxman

Revisor:	Fecha:
REVISIÓN SISTEMÁTICA: Biomarcadores en orina para el rechazo del trasplante renal	
Nº Estudio:	Primer autor:
Fecha de publicación:	Revista:

1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?

- Sí Sí, parcialmente No se puede saber No

PISTA: Un tema puede ser definido en términos de la población de estudio, la intervención realizada y los resultados (“outcomes”) considerados

2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?

- Sí Sí, parcialmente No se puede saber No

PISTA: La mejor “clase de estudios” es la que se dirige a la pregunta objeto de la revisión y tiene un diseño apropiado

3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y relevantes?

- Sí Sí, parcialmente No se puede saber No

PISTA:

- ¿Qué bases de datos bibliográficas se han usado?
- ¿Seguimiento de las referencias?
- ¿Contacto personal con experto?
- ¿Búsqueda también de estudios no publicados?
- ¿Búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés?

4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho lo suficiente para valorar la calidad de los estudios incluidos?

- Sí Sí, parcialmente No se puede saber No

PISTA: Los autores necesitan considerar el rigor de los estudios que han identificado. La falta de rigor puede afectar al resultado de los estudios (“No es oro todo lo que reluce”)

5. Si los resultados de la revisión han sido combinados, ¿era razonable hacer eso?

- Sí Sí, parcialmente No se puede saber No

PISTA: Considera si:

- Los resultados de los estudios eran similares entre si
- Los resultados de todos los estudios incluidos están claramente presentados
- Están discutidos los motivos de cualquier variación de los resultados

Estas 5 preguntas están adaptadas de: Oxman AD, Guyatt GH et al. User's Guides to The Medical Literature. VI. How to use an overview. JAMA 1994; 272 (17): 1367-1371

ANEXO 6. Criterios del SIGN para evaluar la calidad de los ECA

Revisor:		Fecha:
ID Estudio:	Primer autor:	
Año publicación:	Revista:	
Sección 1 VALIDEZ INTERNA		
Criterios de evaluación Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (A, B, C, D, E) y los comentarios		¿En qué medida se cumple este criterio?: A: se cumple adecuadamente B: se cumple parcialmente C: no se cumple adecuadamente na: no aplicable ni: no se informa
1.	¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención-Comparación y Resultados	
2.	¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?	
3.	¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización? Valorar si existió ocultación de la secuencia de aleatorización	
4.	¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido? Valorar si el estudio es abierto, simple ciego, doble ciego, triple ciego o abierto con evaluación ciega de los resultados	
5.	¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio?	
6.	¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?	
7.	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?	
8.	¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?	
9.	¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? (análisis por intención de tratar)	
10.	Si el estudio es multicéntrico ¿Son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?	
Sección 2 EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
1.	Capacidad del estudio para minimizar sesgos Escala: ++, + ó -	
2.	En caso de + ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	
<p>++: Todos o casi todos los criterios se han cumplido. Cuando algún criterio no se ha cumplido, se cree que las conclusiones del estudio son muy improbables de alterar.</p> <p>+: Algunos de los criterios se han cumplido. Se cree que los criterios que no se han cumplido o no se han descrito adecuadamente son improbables que alteren las conclusiones.</p> <p>-: Pocos o ningún criterio se ha cumplido. Se cree probable o muy probable que las conclusiones del estudio se modifiquen.</p>		

Adaptado de SIGN 50: A guideline developers' handbook. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, March 2004. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>.

ANEXO 7. Niveles de evidencia científica y grados de recomendación de SIGN

NIVELES DE EVIDENCIA CIENTÍFICA	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2 ++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1 ++ ó 1+
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2 + directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2 ++
D	Evidencia científica de nivel 3 ó 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+

Adaptado de: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A guideline developers' handbook. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2008; Sign 50.