

SISTEMAS DE ASA CERRADA

GRUPO DE TECNOLOGÍAS APLICADAS A LA DIABETES
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES



EDITA: 2021 Sociedad Española de Diabetes (SED) (©).

Primera edición. Revisada y actualizada. 2021.

REALIZA Y MAQUETA: Jorge Ambrona

ISBN: 978-84-09-31438-6

Impreso en España/Printed in Spain.

Reservados todos los derechos. No se puede reproducir ninguna parte de esta publicación sin autorización previa escrita por los propietarios del copyright.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. Introducción.	Pág. 5
2. Componentes de un sistema de asa cerrada.	Pág. 7
2.1. Sistema de infusión continua de insulina.	
2.2. Sistema de monitorización continua de glucosa.	
2.3. Algoritmo de control.	
3. Sistemas comerciales de asa cerrada.	Pág. 19
3.1. Sistema MiniMed™ 670G.	
3.1.1. Características generales.	
3.1.2. Funcionamiento.	
3.1.3. Evidencia científica.	
3.2. Sistema Minimed™ 780G.	
3.2.1. Características generales.	
3.2.2. Funcionamiento.	
3.2.3. Evidencia científica.	
3.3. Sistema Tandem t:slim X2™ con tecnología Control-IQ™.	
3.3.1. Características generales.	
3.3.2. Funcionamiento.	
3.3.3. Evidencia científica.	
3.4. Sistema Diabeloop DBLGI®.	
3.4.1. Características generales.	
3.4.2. Funcionamiento.	
3.4.3. Evidencia científica.	
4. Indicaciones de los sistemas de asa cerrada.	Pág. 76
5. Programa estructurado de educación terapéutica para los sistemas de asa cerrada.	Pág. 81
6. Otros sistemas de asa cerrada.	Pág. 89
7. El futuro de los sistemas de asa cerrada.	Pág. 94
8. Anexo. Comparativa de los sistemas de asa cerrada comerciales.	Pág. 99
9. Bibliografía.	Pág. 102

COORDINADORA:

- PILAR ISABEL BEATO VÍBORA.

AUTORES:

- NURIA ALONSO CARRIL. Enfermera. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Mútua de Terrassa.
- MARÍA PILAR BAHÍLLO CURIESES. Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
- RAQUEL BARRIO CASTELLANOS. Diabetes Pediátrica. Clínica D-Médical. Madrid.
- PILAR ISABEL BEATO VÍBORA. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Badajoz Universidad de Extremadura.
- JORGE BONDIA COMPANYY. Catedrático. Universitat Politècnica de València. CIBERDEM.
- ANA CHICO BALLESTEROS. Consultora Senior. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. CIBER-BBN.
- MARTÍN CUESTA HERNÁNDEZ. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid.
- GONZALO DÍAZ SOTO. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
- MARGA GIMÉNEZ ÁLVAREZ. Unidad de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínic de Barcelona. CIBERDEM.
- CINTIA GONZÁLEZ BLANCO. Consultora 2. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. CIBER-BBN.
- PILAR MARTÍN VAQUERO. Servicio de Endocrinología. Unidad de Diabetes. Clínica D-Médical. Madrid.
- MARÍA JOSÉ PICÓN CÉSAR. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga.
- CARMEN QUIRÓS LÓPEZ. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Mútua de Terrassa.
- MARÍA BELÉN ROLDÁN MARTÍN. Unidad de Endocrinología y Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid.
- CARMEN YOLDI VERGARA. Enfermera de Práctica Avanzada en Diabetes. Servicio de Endocrinología y Diabetes. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

El objetivo de la presente **Guía de Uso de Sistemas de Asa Cerrada** es difundir la información relativa a los sistemas de asa cerrada para el control de la diabetes, con especial énfasis en los sistemas comerciales disponibles en España y el uso clínico de los mismos. La **Guía de Uso de Sistemas de Asa Cerrada** ha sido elaborada por profesionales expertos en el campo de la tecnología para la diabetes, miembros activos del Grupo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes de la Sociedad Española de Diabetes, procedentes de distintos ámbitos profesionales y con experiencia en el uso de sistemas de asa cerrada.

Entendemos por sistema de asa cerrada, también llamado sistema de páncreas artificial o sistema de infusión automatizada de insulina, a aquel que integra tres componentes: una bomba de insulina, un monitor continuo de glucosa en tiempo real y un algoritmo de control. Este algoritmo es el que determina la infusión de insulina por parte de la bomba, en función de las lecturas de glucosa intersticial por parte del sensor, con el objetivo de mantener la glucosa en sangre en valores estables y próximos a la normalidad.

En España se inició el uso de sistemas de asa cerrada en 2018; posteriormente, han aparecido en el mercado diferentes sistemas para llegar a un número cada vez mayor de personas con diabetes tipo 1.

Los sistemas de asa cerrada existentes están compuestos por diferentes bombas de insulina y diferentes sensores y algoritmos de control. Se abordan en esta Guía los diversos modelos disponibles en el mercado, sus características y la evidencia clínica en la que se apoyan cada uno de ellos. Se tratan también las indicaciones para el uso de sistemas de asa cerrada, así como el proceso educativo que deben recibir las personas con diabetes para conseguir el máximo rendimiento de estos sistemas. Asimismo, se detallan brevemente aspectos de otros sistemas no comerciales y de nuevos sistemas aún en desarrollo.

2.1. SISTEMA DE INFUSIÓN CONTINUA DE INSULINA.

Los sistemas de asa cerrada están formados por tres componentes:

- Un sistema de infusión continua de insulina o bomba de insulina.
- Un sistema de monitorización continua de glucosa en tiempo real o sensor de glucosa.
- Un algoritmo matemático de control que determina la cantidad de insulina que debe infundir la bomba de insulina en función de los valores de glucosa obtenidos por el sensor.

Los sistemas de infusión continua de insulina son dispositivos portables de pequeñas dimensiones que infunden insulina rápida de forma continua tratando de imitar la producción fisiológica de insulina. En dichos sistemas la insulina se infunde, por una parte, continuamente en forma de microbolos conformando lo que se conoce como línea basal y, por otra, en forma de bolos de mayor cantidad, tanto en el momento de la ingesta (bolos prandiales), como para corregir valores elevados de glucosa (bolos correctores).

Las bombas de insulina tienen diversas características que consiguen que la administración de insulina sea más parecida a la fisiológica:

1) El patrón basal puede programarse con cantidades distintas a lo largo del día.

2) Esa misma infusión basal se puede aumentar, reducir o detener de forma temporal conformando lo que llamamos patrón basal temporal.

3) Existen diferentes tipos de bolo (dual, cuadrado, multi-onda, etc.) que permiten ajustar mejor dicho bolo a los diferentes tipos de alimentos ingeridos; no obstante, estas funcionalidades quedan anuladas cuando la bomba funciona dentro de un sistema de asa cerrada en modo automático.

4) Incorporan la herramienta del calculador de bolo que permiten ajustar mejor los bolos prandiales y correctores.

Existen diferentes tipos de bombas de insulina en función de varias características:

-Bombas de infusión subcutánea con catéter: son las más utilizadas y se componen de un dispositivo, que incluye el reservorio de insulina conectado a un catéter por el que dicha insulina transcurre hasta la cánula de administración subcutánea.

-Bombas implantables: infunden la insulina a nivel intraperitoneal, siendo la acción de la insulina teóricamente más fisiológica; el uso de estos sistemas es marginal, puesto que no han demostrado beneficios que contrarresten los inconvenientes respecto a las bombas de infusión subcutánea.

-Microbombas o “bombas-parche”: eliminan el catéter que enlaza el dispositivo de la bomba en sí con la cánula subcutánea.

-Bombas bihormonales: además de insulina, estas bombas infunden glucagón; existen varios modelos en desarrollo para su uso en sistemas de asa cerrada.

Tabla 1. Características de los sistemas de infusión subcutánea continua de insulina en los sistemas de asa cerrada comerciales.

	MiniMed™ 670G Medtronic	MiniMed™ 780G Medtronic	Tandem t:slim X2™	Accu-Chek® Insight Roche
Pantalla	No táctil	No táctil	Táctil	No táctil (mando táctil)
Cartucho	Recargable	Recargable	Recargable	Precargado
Gestión bomba	Bomba	Bomba	Bomba	Gestor
Visualización datos sensor	Bomba	Bomba / App móvil	Bomba / App móvil	Gestor
Descarga de datos	Descarga usb	Sincronización automática	Sincronización automática	Sincronización automática

A pesar de que disponemos de estas diversas opciones, los sistemas de asa cerrada comercializados actualmente utilizan bombas de infusión subcutánea de insulina con catéter.

Las características básicas de las bombas empleadas en los sistemas de asa cerrada comercializados actualmente se resumen en la Tabla 1.



2.2. SISTEMA DE MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA.

Otro de los componentes de los sistemas de asa cerrada son los sistemas de monitorización continua de glucosa o sensores de glucosa. Estos sistemas miden la glucosa en el líquido intersticial a través de un pequeño filamento metálico implantado en el tejido subcutáneo. En tiempo real, un transmisor, conectado

al sensor, envía los datos de glucosa intersticial a un monitor externo cada 5 minutos. La precisión de los sensores es clave para el funcionamiento de los sistemas de asa cerrada, ya que en los datos que estos dispositivos arrojan sobre las medidas de glucosa se basa en gran parte el correcto funcionamiento del sistema. Es importante conocer la existencia de un retraso «fisiológico» entre la glucosa capilar y la intersticial de al menos 10 minutos, entre 5 y 20 minutos, que tendrá implicaciones en el funcionamiento del sistema de asa cerrada. Este retraso tiene dos componentes:

- Técnico: tiempo de difusión de glucosa a través de la membrana del sensor y tiempo necesario para el procesamiento de datos por parte de este.

- Fisiológico: tiempo necesario para la difusión de la glucosa desde el espacio vascular al intersticial.

Si la glucosa está estable, ambos compartimentos están en equilibrio y la glucosa intersticial es similar a la plasmática; sin embargo, en momentos de variabilidad glucémica, se necesita más tiempo para que ambos compartimentos se equiparen; por ello, este retraso se incrementa cuando los niveles de glucosa cambian rápidamente. Este tiempo de retraso es dependiente del sistema de monitorización, en función de las técnicas de procesamiento de los datos de cada uno.

En algunos sistemas de monitorización, el usuario necesita calibrar el sensor con un valor de glucemia capilar cada 12 horas.

A continuación, se describen los sensores que utilizan los sistemas de asa cerrada actuales y sus características:

-Dexcom G6® (sistemas DBLG1® y Tandem t:slim X2™ con Control IQ™):

Duración del sensor: 10 días.

No precisa calibración.

MARD: 9% sin calibración y 6,8% si calibración cada 12 horas.

-Guardian™ Sensor 3 (sistemas MiniMed™ 670G y 780G):

Duración del sensor: 7 días.

La frecuencia mínima de calibraciones es cada 12 horas. Para un mejor rendimiento del sensor se recomienda calibrar entre 3 y 4 veces al día.

MARD: 8,7%.



2.3. ALGORITMO DE CONTROL.

La pieza clave de cualquier páncreas artificial es el algoritmo de control (o controlador) que define toda la lógica de decisión para el cómputo de la infusión de insulina, con cada nueva medida del monitor continuo de glucosa (periodo de muestreo). Es realmente la pieza que “cierra el lazo”, dotando al sistema de la funcionalidad esencial de un páncreas artificial: la corrección automática de la infusión de insulina en función de la desviación de la glucosa medida respecto a la glucosa objetivo. Esto es objeto de estudio de la ingeniería de control, que provee de un amplio abanico de formulaciones teóricas para el diseño de controladores en función de la naturaleza del proceso a controlar (en este caso la glucorregulación) y de las prestaciones a alcanzar.

El control de la glucemia es un problema complejo dada la alta variabilidad, tanto inter-paciente (requiriendo personalización),

como intra-paciente (requiriendo robustez a desviaciones del comportamiento esperado y estrategias de aprendizaje). Además, la ingesta y el ejercicio suponen perturbaciones importantes con un rápido efecto en la glucemia, comparado con la capacidad de actuación vía infusión subcutánea que impone dificultades a su compensación por cualquier algoritmo de control. El problema de control de glucosa es principalmente un problema de “rechazo de perturbaciones”, es decir, tratar de que éstas no nos desvíen del objetivo de normogluceemia.

En los sistemas de páncreas artificial se emplean mayoritariamente tres tipos de algoritmos de control: control proporcional-integral-derivativo (PID), control predictivo basado en modelo (MPC) y control basado en lógica difusa (FLC). A continuación se presentan los conceptos principales de estos algoritmos evitando formalismos matemáticos.

Control proporcional-integral-derivativo (PID)

El controlador PID es el más empleado en la industria. Sus orígenes se remontan a 1922, con el control automático de la dirección del buque New Mexico de la Armada de los Estados Unidos por Nicolas Minorsky. Definiendo como error a la desviación de la variable a controlar (glucosa medida) de su objetivo (glucosa de referencia), la idea subyacente en un controlador tipo PID es muy básica: actúa proporcionalmente al error actual (acción proporcional, P), al error acumulado (acción integral, I), y a la tendencia del error (acción derivativa). Es decir:

Infusión PID= infusión basal + K_p error + K_i error acumulado + K_d tendencia del error

En condiciones ideales, la infusión basal de insulina debería mantener la glucosa en su objetivo. El controlador PID administrará más insulina cuanto mayor sea la hiperglucemia (P), más tiempo se mantenga la glucosa alta (I) y más rápido esté subiendo la glucosa (D), por ejemplo, tras una comida. Por el contrario, administrará menos insulina cuanto más nos acerquemos a la hipoglucemia, cuanto más tiempo se mantenga la glucosa baja, y cuanto más rápido estemos yendo hacia la hipoglucemia.

Las ganancias K_p , K_i y K_d (ganancias proporcional, integral y derivativa, respectivamente) deben ser sintonizadas por el diseñador del sistema, que incorporarán cierto grado de personalización al paciente. Por ejemplo, podemos ajustar la ganancia en función de la dosis total diaria de insulina del paciente. Una sintonización correcta es fundamental, ya que no debemos olvidar que estamos “cerrando el lazo” y los efectos se realimentan. Con ello podemos tanto mejorar el comportamiento (que es lo que buscamos), como empeorarlo (generar oscilaciones o incluso inestabilidad con una mala sintonización).

Podemos encontrar versiones tipo P, PI, PD o PID en función de las acciones anteriores incorporadas, siendo el más empleado en el contexto del páncreas artificial el controlador PD. Aunque la acción integral garantiza que se alcanzará tarde o temprano la glucosa objetivo (por ejemplo 100 mg/dl), también es fuente de oscilaciones si es agresiva, con lo que no suele considerarse. Un ejemplo de sistemas basados en controlador en PD son los sistemas de Medtronic, que se introducirán en los capítulos 3.1 y 3.2.

Uno de los problemas a los que debe enfrentarse cualquier algoritmo de control en un páncreas artificial unihormonal es que la insulina tiene un efecto unidireccional: baja la glucemia. La única capacidad de acción cuando es necesario subirla es apagando la bomba, que es insuficiente, requiriendo aporte de carbohidratos por el paciente. Esto es un limitante importante y requiere la incorporación de estrategias de limitación de la insulina a bordo para evitar hipoglucemias tardías a las que el controlador no puede hacer frente. Es decir, un algoritmo PID debe complementarse con otros componentes para abordar este problema. Existen varias estrategias para ello. Por ejemplo, los sistemas de Medtronic incorporan una “realimentación de la insulina” (IFB, insulin feedback), es decir, la infusión computada por el controlador PD se inhibe proporcionalmente a una estimación de la insulina en plasma actual, obtenida mediante un modelo farmacocinético de la absorción subcutánea de insulina. A mayor insulinemia estimada, más se reduce la infusión hasta el apagado de la bomba.

Control predictivo basado en modelo (MPC)

El control predictivo basado en modelo (MPC) incorpora la predicción de la glucemia hasta cierto horizonte temporal dentro de la lógica de decisión. Esta es una diferencia fundamental con el control PID anteriormente descrito, que será reactivo (actúa en base a la medición, sin la capacidad de anticipación que provee una predicción). El control MPC surge a finales de los años 70 en la industria del petróleo, caracterizada por la necesidad de resolver problemas de control complejos con multitud de variables y restricciones.

La idea subyacente en el control MPC es plantear el problema de control como un problema de optimización. Para ello, primero hay que definir un “coste” a minimizar: se desea que la trayectoria de glucosa predicha esté lo más cerca posible de la glucosa objetivo, es decir, tener el mínimo error en la trayectoria futura, y, además, con la menor cantidad de insulina infundida. Ambos términos aparecerán ponderados en la función de coste en base a la importancia que le demos a cada uno de ellos. Además, se pueden ponderar de forma asimétrica los errores para dar más importancia a un error en hipoglucemia que en hiperglucemia. Una vez definida la función de coste, computamos el perfil futuro de infusiones de insulina que habría que aplicar para tener el mínimo coste, y aplicamos la que corresponde al instante actual (descartando el resto). Cuando llegue una nueva medida de glucosa (en el siguiente periodo de muestreo), repetimos el proceso.

Además de la capacidad anticipativa que ofrece una predicción, el planteamiento como problema de optimización tiene la ventaja de que es fácil incorporar restricciones que limiten el conjunto de infusiones de insulina válidas entre las cuales buscar la óptima, por ejemplo, en función de la insulina a bordo para evitar hipoglucemias tardías debidas a la absorción subcutánea.

Pero un aspecto clave del control MPC es la calidad del modelo de predicción. Esta es la principal diferencia entre los diferentes sistemas que usan control MPC. Los modelos son siempre aproximaciones de la realidad, y hay que buscar el balance entre complejidad y exactitud, en base a la utilidad pretendida del modelo. Existen dos enfoques a la hora de formular un modelo:

a) Modelos fisiológicos, que plasman en un conjunto de ecuaciones diferenciales la fisiología. En función del grado de simplificación se habla de modelos minimales (sencillos, con pocos parámetros), a modelos maximales (complejos, con muchos parámetros, que persiguen reflejar más fielmente los procesos fisiológicos).

b) Modelos empíricos, que relacionan datos de entrada y salida sin importar la representación de la fisiología subyacente. Son, por ejemplo, los modelos de series temporales.

Más allá de la formulación escogida del modelo, especialmente importante será cómo de capaces somos de ajustar ese modelo a un paciente, es decir, la capacidad para personalizar el modelo. Y este no es un problema trivial. Modelos con muchos parámetros presentarán problemas estructurales y de correlación de parámetros (problemas de “identificabilidad”) que hacen difícil el ajuste, siendo necesario fijar ciertos parámetros a valores poblacionales, reduciendo el número de parámetros a ajustar. Además, la alta variabilidad en el comportamiento del paciente es un gran limitante, ya que lo que conseguiremos es ajustar un modelo que describa el comportamiento medio (que a veces se acercará al comportamiento actual y a veces no).

Sistemas que usan control MPC son Tandem Control-IQ, DiabeLoop, Cam-AP/FX, y los sistemas en desarrollo por Insulet (OmniPod 5), Lilly y BetaBionics.

Control basado en lógica difusa (FLC)

Por último, encontramos los sistemas basados en lógica difusa (o lógica borrosa), que tratan de expresar matemáticamente la ló-

gica de decisión que aplicaría un experto. Es decir, trasladan el conocimiento y experiencia del experto diabetólogo a un algoritmo que reproduce su razonamiento. Los sistemas basados en lógica difusa aparecen ante la necesidad de controlar sistemas de alta complejidad donde no es posible disponer de buenos modelos, pero sí de un experto que, en base a la experiencia, es capaz de realizar un buen control de este.

Así pues, un controlador consistirá en un conjunto de reglas SI (entrada es A) ENTONCES (salida es B) donde A y B son etiquetas lingüísticas (ALTA, MEDIA, BAJA, etc.) que el experto debe definir. Es aquí donde entra en juego la lógica difusa, ya que si asociamos a cada etiqueta el conjunto de valores numéricos que representa, no existe una frontera clara entre dichos conjuntos. En lógica binaria, se pertenece o no se pertenece a un conjunto. En lógica difusa, se puede pertenecer a dos conjuntos en diferente grado. Por ejemplo, una glucemia de 250 mg/dl es 100% ALTA, pero una glucemia de 180 mg/dl es un 60% ALTA y un 40% MEDIA. Así pues, además del conjunto de reglas, se dispone de un conjunto de “funciones de pertenencia” que definen el significado de los valores lingüísticos que puede adoptar una variable.

Ejemplos de reglas en el contexto del páncreas artificial son:

SI (glucosa_actual es baja) ENTONCES (bolo es 0%)

SI (glucosa_actual es normal) y (tendencia_futura_glucosa es descendiente)

ENTONCES (basal es -60%)

SI (glucosa_actual es normal_alta) y (glucosa_futura es normal_alta) ENTONCES (basal es +60%)

donde “baja”, “normal”, “normal_alta”, “descendiente”, “0%”, ten-

drán asociadas las funciones de pertenencia que las definen (qué valores numéricos pertenecen al conjunto, y con qué grado).

El sistema basado en lógica difusa más representativo es el sistema MD-Logic (Glucositter), licenciado por DreaMed a Medtronic en junio de 2015 e integrado en el sistema Medtronic 780G.

¿Por qué sistemas híbridos?

A todos los algoritmos anteriores es preciso añadir el bolo prandial a partir de la estimación de los carbohidratos de ingesta, de la misma forma que se hace actualmente, es decir, se trata de sistemas semiautomáticos o híbridos. La razón es sencilla: si se quiere compensar bien una perturbación (el efecto de la ingesta), lo mejor es medirla y corregir, más que esperar a ver su efecto para iniciar la corrección. Si a eso se añade el hecho de que la absorción subcutánea de insulina es lenta comparada con la rapidez con la que la ingesta afecta a la glucemia, cuanto antes podamos saber que existe una ingesta, mejor. Como no existen sensores que midan un evento de ingesta, no hay más remedio que pedirle al paciente que nos lo anuncie. Actualmente se está investigando en algoritmos que permitan detectar automáticamente una ingesta para eliminar la necesidad de dicho anunciamento. Este aspecto será tratado en el capítulo 7.

3.1. SISTEMA MINIMED™ 670G.

3.1.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES.

El sistema híbrido MiniMed™ 670G mantiene los niveles de glucosa en el objetivo gracias a la tecnología SmartGuard™ de Medtronic. Esta tecnología permite el ajuste de los requerimientos basales de insulina según los niveles de glucosa de la monitorización continua de glucosa recibidos cada 5 minutos.

Dependiendo del grado de automatización del sistema SmartGuard™, los sistemas integrados bomba-sensor de Medtronic han sido tres hasta la fecha:

MiniMed™ 640G: permite la parada de la infusión de insulina en hipoglucemia o en previsión de hipoglucemia.

MiniMed™ 670G: calcula la infusión de insulina basal que requiere el individuo de forma automática, incluyendo la interrupción de la infusión de insulina en riesgo de hipoglucemia.

Minimed™ 780G: calcula la infusión de insulina basal de forma automática y, además, realiza bolos autocorrectores en caso de hiperglucemia.

Los componentes del sistema MiniMed™ 670G son:

a) Bomba de infusión de insulina MiniMed™ 670G, que lleva integrado el algoritmo SmartGuard™.

- b) Sensor de glucosa Guardian™ Sensor 3.
- c) Transmisor Guardian™ Link 3, que transmite la información desde el sensor a la bomba.
- d) Glucómetro Contour® Next Link 2.4, que se conecta de forma inalámbrica con la bomba.
- e) Dispositivo USB CareLink™ para la descarga de datos.

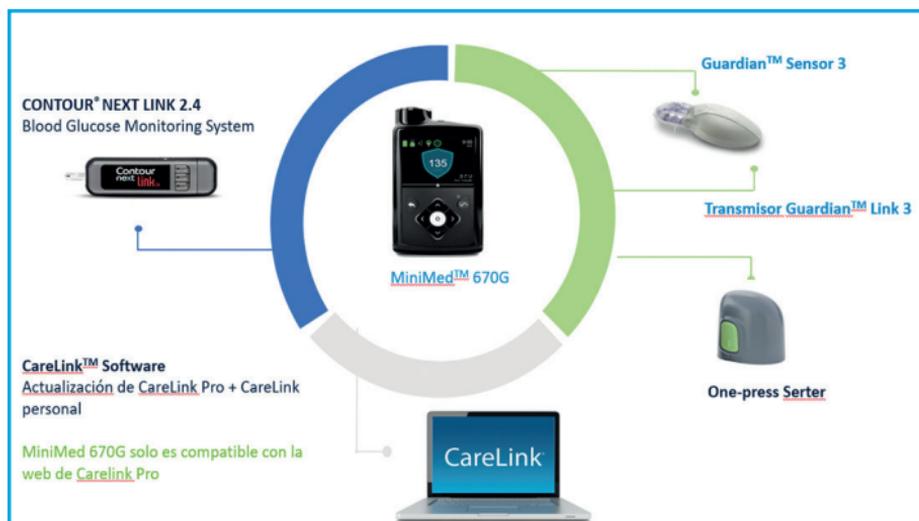
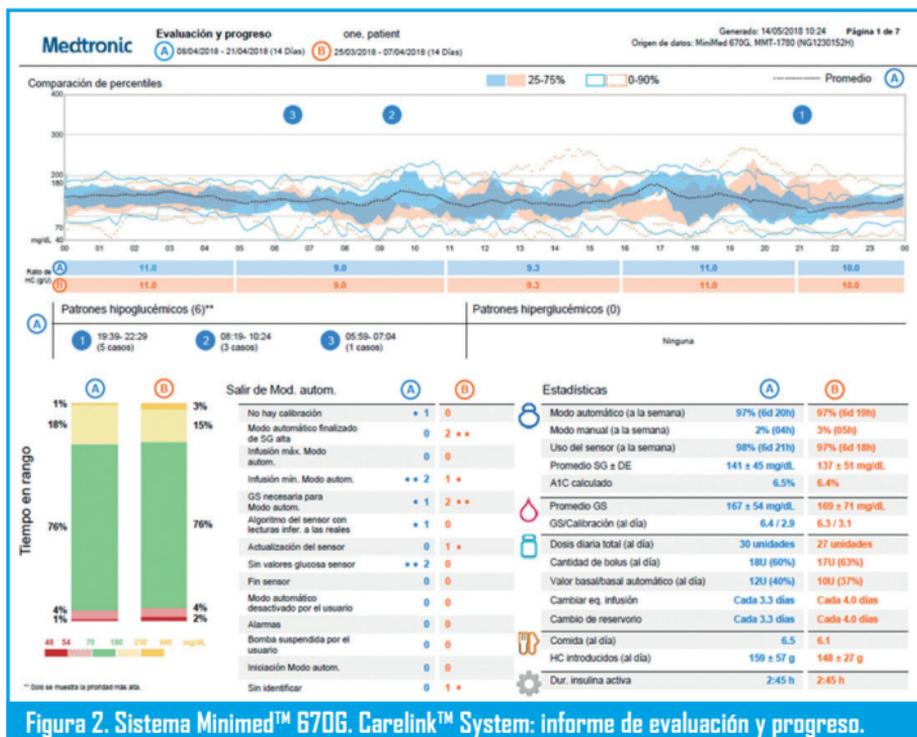


Figura 1. Sistema Minimed™ 670G. Componentes del sistema.

El envío de datos a la bomba, tanto desde el transmisor como desde el glucómetro, se realiza mediante radiofrecuencia. La descarga de datos del sistema se realiza mediante el dispositivo USB CareLink™ al software de gestión de datos CareLink™. El profesional podrá visualizar los datos en la plataforma CareLink™ System vinculando la cuenta de CareLink™ Personal del usuario a la cuenta del profesional.



3.1.2. FUNCIONAMIENTO.

El sistema Minimed™ 670G se considera el primer sistema comercializado de asa cerrada híbrido, puesto que sólo se encuentra automatizada la infusión basal, debiendo el usuario administrarse manualmente las dosis de bolos prandiales necesarias para cubrir las ingestas.

El sistema puede funcionar en tres modos:

-Modo manual: la infusión de insulina basal requiere de la programación realizada por la persona con diabetes o el personal

sanitario. No obstante, durante esta forma de funcionamiento manual, la bomba es capaz de interrumpir la infusión de insulina basal ante una hipoglucemia, o en previsión de esta, de manera automática, con las mismas características y prestaciones que su predecesora (MiniMed™ 640G).

-Modo automático (escudo azul en la pantalla): en esta modalidad, el sistema utiliza un algoritmo capaz de ajustar automáticamente la infusión de insulina basal en respuesta a las lecturas transmitidas por el sensor cada 5 minutos, llevando a la persona con diabetes a un objetivo de glucosa prefijado y no modificable de 120 mg/dl. Durante el funcionamiento en modo automático, la duración de la insulina activa, la ratio insulina/carbohidratos y un objetivo temporal de 150 mg/dl son los únicos parámetros configurables por el usuario.

-Basal segura (escudo gris con borde blanco en la pantalla): es una función automática intermedia entre el modo manual y el modo automático que suministra una infusión basal con un índice no ajustado a los valores actuales de glucosa del sensor, sino en función del historial de infusión de insulina previo. La duración es de 90 minutos, tras los cuales, si no se ha corregido la alarma que la desencadenó, automáticamente el sistema pasa a modo manual. El modo basal seguro se activa en los siguientes casos:

-Infusión en modo automático en el límite mínimo de infusión durante 2:30 horas.

-Infusión en modo automático en el límite máximo de infusión durante 4:00 horas.

-El modo automático detecta que el sensor podría estar dando lecturas inferiores a las reales.

-El valor de glucemia capilar introducido presenta una diferencia $\geq 35\%$ respecto al valor actual de glucosa del sensor.

-No se han recibido datos de glucosa del sensor durante más de 5 minutos.

El nivel de glucosa objetivo configurado por defecto es 120 mg/dl, pero puede modificarse a 150 mg/dl, recomendado para la realización de ejercicio.

El sistema, según el fabricante, requiere de un mínimo de 2 glucemias capilares diarias para su calibración, aunque para un mejor rendimiento del sensor se recomienda calibrarlo 3-4 veces al día. Además, el sistema puede solicitar lecturas de glucosa en sangre, sin necesidad de calibración, para su comprobación.

La insulina prandial se administrará en función de la configuración del calculador de bolos, por lo que el usuario debe informar al sistema de la cantidad de carbohidratos. Los bolos administrados durante el modo automático siempre serán bolos “estándar”, no permitiendo el sistema bolos duales o cuadrados.

Durante el modo automático, no es posible administrar un bolo manual sin introducir carbohidratos. Si se recibe y se confirma una lectura de glucosa en sangre superior a 150 mg/dl, la bomba calcula y recomienda un bolo corrector, el cual puede ser aceptado o rechazado por el usuario, pero nunca modificado. Dicho bolo corrector lo calculará el sistema en base a un factor de sensibilidad autocalculado por el algoritmo, actualizable cada 24 horas y con un objetivo de 150 mg/dl.

Antes de activar el modo automático, el sistema requiere un periodo de iniciación en modo manual de al menos 48 horas, a

contar desde la medianoche, desde el inicio de la administración de la insulina. No se requiere el uso del sensor en este periodo, durante el cual recopila y procesa datos que le ayudan a habilitar su función automática. Sin embargo, si ha estado utilizándose el modo automático y se desactiva la bomba durante menos de 2 semanas, solo habrá un periodo de iniciación de 5 horas una vez que se reinicie la bomba. Además, el modo automático no puede iniciarse durante la infusión de un bolo, si existe un índice basal temporal activo o si la infusión de insulina está suspendida.

Cuando el modo automático está activo, no estarán disponibles las funciones de parada en hipoglucemia o en predicción de hipoglucemia, de forma que, si la bomba vuelve al modo manual, el usuario ha de activar de nuevo estas funciones.

Es muy importante revisar periódicamente la programación basal que tiene la bomba para comprobar que ésta es adecuada a los requerimientos insulínicos que la persona con diabetes tiene en cada momento, puesto que las salidas del modo automático van a utilizar dicha programación basal para suministrar la insulina.

3.1.3. EVIDENCIA CIENTÍFICA.

Evidencia científica en adultos.

En septiembre de 2016, la FDA aprueba el primer sistema de asa cerrada híbrida: MiniMed™ 670G (Medtronic, Northridge, CA, USA). Es denominado híbrido al requerir el ingreso manual de las ingestas por parte del usuario para administrar la insulina prandial, pero un algoritmo (El Youssef *et al.*, 2009) controla de

forma automática la infusión de insulina entre comidas y durante la noche.

Bergenstal *et al.*, 2016, publican los primeros datos de seguridad del sistema 670G en un estudio no controlado en usuarios previos de infusión subcutánea continua de insulina (n = 124). No se observaron episodios de hipoglucemias severas ni cetoacidosis. El sistema se mantuvo en modo automático el 87,2% del tiempo con una mejora de la HbA1c de 0,5%.

Posteriormente, en 2017, Garg *et al.* publican, en este mismo grupo de pacientes, el estudio que condiciona su salida al mercado. Un total de 124 pacientes (94 adultos y 30 adolescentes) usuarios de infusión subcutánea continua de insulina, participan en un estudio multicéntrico, no controlado, de 3 meses de duración. Los adultos hicieron un uso del modo automático el 88% del tiempo, la HbA1c descendió de 7,3% a 6,8% ($p < 0,001$), el tiempo en rango 70-180 mg/dl subió de 68,8% a 73,8% ($p < 0,001$) y el tiempo por debajo de rango descendió de 6,4% a 3,4% ($p < 0,001$), sin experimentar hipoglucemias severas ni cetoacidosis.

En el año 2018, Stone *et al.* reproducen en vida real, en 3.141 pacientes durante 3 meses de uso del sistema 670G, los resultados del estudio pivotal de Garg. Los pacientes permanecían en modo automático el 80,8% del tiempo, lo que se traducía en descensos del tiempo por debajo de rango de 2,7% a 2,5%, y del tiempo por encima de rango de 31,4% al 24,6%, con un aumento de tiempo en rango 70-180 mg/dl de 66% a 73,3% en todos los tramos de edad, principalmente en el periodo nocturno.

Sin embargo, los datos publicados por Lal *et al.* en 2019 en un estudio observacional prospectivo a un año sobre 84 pacientes demuestran que, a pesar de las ventajas de permanecer en modo automático, muchos pacientes abandonaban de forma precoz el uso del sistema. A los 3 meses, el 28% estaba en modo manual, a los 6 meses el 34%, a los 9 meses el 35% y a los 12 meses el 33%. Los pacientes que abandonaron el modo automático, en su mayoría (62%), lo hicieron por motivos relacionados con el propio sensor, tales como las frecuentes alarmas y la necesidad de calibraciones. La tasa de abandono se observó especialmente en personas menores de 18 años, en los que llegaba hasta el 61%.

McCauley *et al.* en 2020 publican el primer estudio randomizado a 6 meses comparando el sistema 670G con terapia con múltiples dosis de insulina o infusión subcutánea continua de insulina sin monitorización continua de glucosa. El tiempo en rango 70-180 mg/dl mejoró del 55% al 70% en el grupo de intervención, sin cambios en el grupo control, y la HbA1c bajó 0,4%. Además, mediante cuestionarios específicos de calidad de vida, demostraron que no hubo deterioro de esta ni cambios en la percepción del estrés relacionado con la diabetes o en la calidad del sueño de los pacientes.

En 2021, Usoh *et al.* publican un trabajo sobre la implementación del sistema 670G en vida real en 230 pacientes, previamente usuarios de infusión subcutánea continua de insulina (63%) o múltiples dosis de insulina. El incremento de tiempo en rango 70-180 mg/dl observado fue del 59,3% al 70,1%, con una reducción del tiempo por encima de rango del 39% al 28,6% y sin incremento en el tiempo por debajo de rango (1,7% vs. 1,3%). La HbA1c bajó

0,69%. Al igual que Lal *et al.*, observan un abandono del modo automático en el 30% de los pacientes, ocasionado por problemas relacionados con el sensor, fundamentalmente alarmas.

La experiencia de los sistemas de asa cerrada en embarazo es escasa y se limita a series de casos (Polsky *et al.* y Moreno-Fernández *et al.*).

Evidencia científica en niños.

La variabilidad glucémica y de requerimientos de insulina propia de la infancia y la adolescencia es difícil de controlar con herramientas terapéuticas convencionales (múltiples dosis de insulina o infusión subcutánea continua de insulina), adquiriendo un papel importante en este grupo de pacientes los sistemas híbridos de asa cerrada (Dovc *et al.*).

El sistema 670G fue inicialmente aprobado por la FDA en 2016 en personas de edad igual o superior a 14 años, extendiéndose en junio de 2018 la indicación a niños entre 7-14 años. Ese mismo año recibió el marcado CE en Europa para niños de 7 años o más, no estando aprobado su uso para menores de 7 años, si bien la FDA en 2020 aprobó un dispositivo similar (Minimed™ 770G) para pacientes de 2-6 años.

Los mencionados estudios pivotaes, de 2 semanas en modo manual seguidos de 3 meses en modo automático (Bergenstal *et al.*, 2016 y Garg *et al.*) incluyen a pacientes pediátricos, inicialmente mayores de 14 años. Dichos estudios demostraron que la infusión automatizada de insulina mejoraba el control metabó-

lico, con un descenso de HbA1c (de 7,7% a 7,1% en el grupo de 14-21 años), un aumento del tiempo en rango 70-180 mg/dl, una disminución del tiempo por encima de rango y del tiempo por debajo de rango, una reducción de la variabilidad glucémica y una disminución de la carga de la diabetes. El uso del sistema fue seguro, sin episodios de hipoglucemia severa ni cetoacidosis.

Un subanálisis del grupo de 14-26 años demostró que la dosis diaria total y la ratio basal/bolos no cambiaron, pero fue necesaria la realización de ajustes de la ratio carbohidratos/insulina (Messer *et al.*, 2018). Para la aprobación del sistema en niños de 7-13 años, fue fundamental el estudio realizado por Forlenza *et al.* en 2019. Se trata de un estudio multicéntrico en este grupo de edad en el que se confirmaron los resultados de los estudios pivotaes previos, con un aumento del tiempo en rango 70-180 mg/dl y una mejora del control metabólico, al tiempo que se determinó la seguridad del sistema en niños de edad ≥ 7 años.

Salehi *et al.* en 2019 mostraron datos de uso en 16 menores de 7 años evaluando eficacia y seguridad, en algunos casos con indicación fuera de guía. La edad media de inicio fue de $4,3 \pm 1,2$ años (rango 2-6), con un tiempo medio de seguimiento $6,3 \pm 2,9$ meses (3-12 meses). En modo automático se encontró una reducción significativa de HbA1c, aumento de tiempo en rango 70-180 mg/dl y disminución del promedio de glucosa, sin cambios significativos en la variabilidad glucémica. Además, los autores describieron un aumento significativo del tiempo en hipoglucemia, a expensas de aumento de hipoglucemias moderadas.

En relación a cada uno de los beneficios aportados por estos sistemas, la literatura científica arroja los siguientes resultados:

-Mejora de control metabólico. Los estudios en vida real confirman los hallazgos de los estudios pivotaes. En la Tabla 2 se resumen los principales estudios realizados en población pediátrica. Todos los estudios coinciden en la mejora del control metabólico, el aumento del tiempo en rango 70-180 mg/dl, con disminución del tiempo por encima de rango, el tiempo por debajo de rango, la HbA1c, la glucemia media y la variabilidad glucémica. El mayor porcentaje en modo automático se asoció con menores niveles de HbA1c (Berget *et al.*, 2020), y una modesta pero estadísticamente significativa correlación con el tiempo en rango 70-180 mg/dl (Messer *et al.*, 2018). Duffus *et al.* cuantificaron el beneficio terapéutico del tiempo en modo automático en vida real: cada 3,4 horas/día de aumento en modo automático se asoció a una mejora del 0,1% en HbA1c, y cada 8,6 horas/día se asoció a un incremento del 5% en tiempo en rango 70-180 mg/dl.

-Calidad de vida, resultados psicosociales y temor a la hipoglucemia. Son pocos los estudios que valoran estos aspectos en relación con el uso de este sistema. Berget *et al.* en 2020 realizan un estudio en vida real en 92 pacientes con edad media de $15,7 \pm 3,6$ años y sus cuidadores, describiendo la ausencia de cambios en la percepción del estrés de la diabetes y el temor a las hipoglucemias.

-Calidad de sueño. Cobry *et al.*, 2020, estudian las características del sueño (duración total, eficiencia, despertares) y la calidad de vida en 37 niños y adolescentes de 10-17 años y sus padres, demostrando cambios mínimos no significativos en el sueño y resultados psicosociales después de 3 meses de uso. La ausencia de

TABLA 2. Principales estudios con población pediátrica con el sistema Minimed™ 670G.

Referencia	n	Edad (años)	Tiempo de uso (meses)	HbA1c previa (%)	HbA1c posterior (%)	Glucosa media previa (mg/dl)
Forlenza 2019	105	10,8 ± 1,8	3	7,9 ± 0,8	7,5 ± 0,6	169 ± 22
Beato 2020	58 (22<18 años)	28 ± 15	3	7,4 ± 0,9	7 ± 0,6	163 ± 19
Burkett 2019	105	10,4 ± 1,2	3	ND	ND	178 ± 26
Stone 2018	349	7-13	3	ND	ND	178 ± 26
Petrovski 2021	30	10,24 ± 2,6	12	8,2 ± 1,4	7,1 ± 0,6	193 ± 41
Messer 2018	31	17,8 ± 3,9	3	7,8 ± 0,9	-0,75 ± 0,69	ND
Berget 2020	92	15,7 ± 3,6	6	8,8 ± 1,8	8,4 ± 0,2	185,7 ± 3,2

mejora fue atribuida al pequeño tamaño muestral, a que el estudio se realizó en los 3 primeros meses, que coinciden con el periodo de adaptación al sistema, y a la ausencia de menores de 10 años, en los que los padres desempeñan un papel importante en el cuidado, así como a un porcentaje de modo automático muy reducido.

-Abandono y disminución de uso. A pesar de los beneficios obtenidos sobre el control metabólico, algunos autores reportan una alta tasa de abandonos debido a alarmas, necesidad de calibraciones y salidas del modo automático. Berget *et al.*, en 2019, estudiaron datos prospectivos en vida real, en una población de 51 jóvenes durante los primeros 6 meses de uso del sistema Mi-

Glucosa media posterior (mg/dl)	TIR 70-180 mg/dl previo (%)	TIR 70-180 mg/dl posterior (%)	TAR > 180 mg/dl previo (%)	TAR > 180 mg/dl posterior (%)	TBR < 70 mg/dl previo (%)	TBR < 70 mg/dl posterior (%)
162 ± 12	56,2 ± 11,4	65 ± 7,7	39,1 ± 13,8	32 ± 7,7	4,7 ± 3,8	3 ± 1,6
153 ± 12	63 ± 11,4	72,7 ± 8,7	34,7 ± 12,1	25,4 ± 9	2,5 ± 2,4	2,0 ± 1,8
161 ± 16	56,4 ± 16,3	67,1 ± 9,1	ND	ND	ND	ND
161 ± 16	56	67	42,2	31,1	1,4	1,9
149 ± 18	46,9	73,4	49,9	23,9	2,7	2,5
ND	55,3 ± 14,9	69 ± 12	ND	ND	ND	ND
177,5 ± 3,7	50,7 ± 1,8	58,7 ± 2	47,4 ± 1,8	40,8 ± 2,1	2,0 ± 1,8	3 ± 1

ND: no disponible. **TIR:** tiempo en rango. **TAR:** tiempo por encima de rango. **TBR:** tiempo por debajo de rango.

niMed™ 670G. Encontraron un 37% de tasa de discontinuación y los pacientes que continuaron su uso mostraron un descenso del tiempo en modo automático del 10%, así como un descenso en el uso de sensor. Como resultados, los pacientes experimentaron un incremento en la HbA1c y una disminución del tiempo en rango 70-180 mg/dl en el seguimiento realizado. Este mismo autor amplía el estudio en 2020, incluyendo a 92 jóvenes de edad media de $15,7 \pm 3,6$ años, describiendo que el tiempo en modo automático disminuyó a lo largo de los meses ($65,5\% \pm 3,0\%$ en el primer mes de uso y $51,2\% \pm 3,4\%$ al sexto mes), lo que se relaciona con un empeoramiento del control metabólico. En esta misma línea, en el estudio de Lal *et al.*, la cohorte de 26 pacientes entre 7-18

años experimentó un descenso progresivo del tiempo en modo automático hasta los 12 meses de uso, con un elevado porcentaje de discontinuación de tratamiento (61% al año de inicio).

Messer *et al.*, 2020, en un estudio prospectivo de seguimiento de 6 meses tras instauración de modo automático en jóvenes de 18-25 años, describen que un 30% discontinúan el tratamiento en los primeros 6 meses, la mayoría entre los 3 y 6 meses. Como predictores de la discontinuación encuentran mayores niveles de HbA1c de base, ya que la probabilidad de discontinuar el sistema de asa cerrada híbrido fue 2,7 veces mayores por cada 1% de incremento de la HbA1c. Entre las potenciales causas de abandono referidas en todos los estudios destacan las alarmas frecuentes, el exceso de calibraciones, los problemas técnicos, cutáneos y los requerimientos del sistema para permanecer en modo automático. Sin embargo, Petrovski *et al.* describen un bajo porcentaje de abandono, atribuido a la adecuada selección de pacientes, al programa educativo y al alto porcentaje de tiempo en modo automático y uso del sensor (uso de sensor $88,4 \pm 6,5\%$, modo automático $85,6 \pm 7,4\%$).



3.2. SISTEMA MINIMED™ 780G.

3.2.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES.

El sistema de asa cerrada híbrido MiniMed™ 780G de Medtronic mantiene los niveles de glucemia en el objetivo previamente determinado a través de la prevención de las hipoglucemias y la corrección de las hiperglucemias de forma automática, mediante la comunicación del sistema de infusión continua de insulina

con el sistema de monitorización continua de glucosa Guardian™ Sensor 3. El algoritmo SmartGuard™ se encuentra integrado en el propio software de la bomba de insulina.

El sistema dispone de una serie de diferencias y mejoras respecto a su predecesor, el sistema 670G, en cuanto a navegación, interfaz de usuario más intuitiva, conectividad y cambios en el modo automático (SmartGuard™) con los siguientes componentes:

-Bomba de infusión de insulina: en este caso es actualizable, para permitir que, en el futuro, pueda contener un modelo más avanzado. Tiene dos modos posibles de uso: manual y SmartGuard™. El modo SmartGuard™, o automático, gestiona de forma preventiva tanto las hipoglucemias como las hiperglucemias y además intenta mantener al usuario en el objetivo seleccionado de los cuatro posibles: 100 mg/dl, 110 mg/dl, 120 mg/dl y el temporal, de hasta 24 horas, de 150 mg/dl. Para llevar a cabo estas acciones utiliza tanto el ajuste de la infusión basal como el uso de microbolos a modo de correcciones automáticas, opción que puede desactivarse. Una vez seleccionado el modo SmartGuard™, las acciones del usuario se limitan al cálculo de raciones y a administrar los bolos prandiales.

-Sistema de monitorización continua de glucosa: el sistema 780G usa los sensores Guardian™ Sensor 3 y un transmisor Guardian™ Link 3 Bluetooth, que incluye conexión por bluetooth a la bomba, y un MARD que se sitúa en el 8,7%, según el fabricante.

-Medidor de glucosa Accu-Chek® guide link: permite la medición de glucemia capilar y el envío automático de datos a la bomba. No posee las funcionalidades de bolo remoto ni de descarga de datos a CareLink™.

-Conector USB: su única funcionalidad es la de descargar da-

tos del sistema 780G en la plataforma web CareLink™ System, en caso de no tener la bomba enlazada a la app móvil.

-Aplicaciones:

-MiniMed™ Mobile app: destinada al usuario del sistema. Permite visualizar los datos, además de conectar los datos al portal CareLink™ System diariamente de manera automática. De esta forma el profesional que tenga vinculada la cuenta de CareLink™ Personal del usuario podrá ver los datos sin necesidad de acciones extras por parte de este. En la app se pueden replicar alarmas de la bomba, pero no se permite controlar la bomba desde la misma.

-CareLink™ Connect app: para los cuidadores. Se pueden configurar distintas alarmas y visualizar los eventos de la bomba (microbolos, carbohidratos, calibraciones, estado del sistema, etc.).

Las diferencias y mejoras del sistema 780G respecto al sistema 670G se exponen en la Tabla 3, pero a continuación se resumen

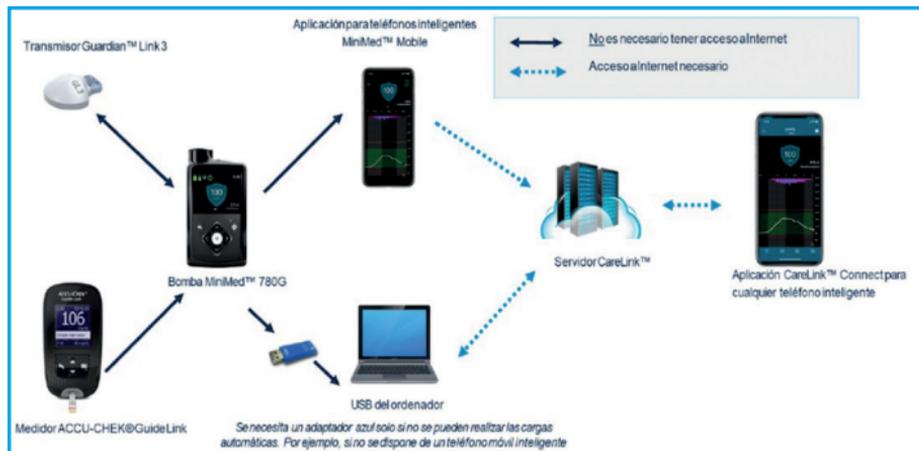


Figura 3. Sistema Minimed™ 780G. Componentes del sistema.

las más relevantes:

- Se pueden seleccionar diferentes objetivos:

100 mg /dl (predeterminado).

110 mg /dl.

120 mg /dl.

- Nueva función de bolos de autocorrección:

Activado de forma predeterminada.

Se suprime durante un objetivo temporal.

Incluido en insulina activa.

Lleva a una glucosa de 120 mg/dl, independientemente del objetivo configurado en modo SmartGuard™.

- Las alarmas no producen salidas del modo automático, aunque sí algunas alertas como calibrar, introducir glucemia capilar, etc.

- El modo basal segura se ha retirado y sustituido por la acción necesaria y el tiempo que queda hasta la salida.

- La suspensión en límite bajo y la suspensión antes de límite bajo vuelven a activarse después de una salida de modo SmartGuard™ si ya estaban activados antes de acceder a esta función.

- La lista de comprobación de SmartGuard™ está en el menú SmartGuard™.

Los resultados de las diferentes mejoras introducidas son:

- Menos salidas del modo automático.

- Menos alertas.

- Menor requerimiento de controles de glucemia capilar.

3.2.2. FUNCIONAMIENTO.

El algoritmo de funcionamiento automático (SmartGuard™) del

Tabla 3. Diferencias principales entre los modelos MiniMed™ 670G y MiniMed™ 780G.

	MINIMED™ 670G	MINIMED™ 780G
Modos	Manual/Basal segura/SmartGuard™	Manual/SmartGuard™
Objetivo glucémico	120 mg/dl	100, 110 y 120 mg/dl
Bolos autocorrectores	No	Sí (si basal máxima y glucosa más de 120 mg/dl)
Ajuste de bolo corrector/prandial	No	Sí
Objetivo temporal	150 mg/dl	150 mg/dl
Objetivo de las correcciones	150 mg/dl	120 mg/dl
Suspensión antes de hipoglucemia	Es necesario activar al salir a modo manual	Activada automáticamente al salir a modo manual
Calibraciones	Cada 12 horas (3-4 diarias recomendadas)	Cada 12 horas (3-4 diarias recomendadas)
Transmisor	Guardian™ Link 3	Guardian™ Link 3 Bluetooth
Sensor	Guardian™ Sensor 3	Guardian™ Sensor 3
Medidor	Contour® Next Link 2.4	Accu-Chek® Guide Link
Conectividad	Radiofrecuencia	Bluetooth
Aplicación móvil	No	Sí
Acceso remoto cuidadores	No	Sí (CareLink™ Connect)
Salida modo manual	Hiperglucemia 300 mg/dl 1 h Hiperglucemia > 250 mg/dl 3 h Infusión mínima 2,5 h Infusión máxima 4 h	Hiperglucemia: no origina salida Infusión mínima 3 h Infusión máxima 7 h

sistema 780G es un algoritmo de control proporcional-integral-derivativo (PID) y de lógica difusa, donde la dosis total de insulina diaria, así como la insulina activa y los valores objetivos predefinidos, permiten el cálculo de los requerimientos de insulina como respuesta a las mediciones de la monitorización continua de glucosa mediante un sistema de aprendizaje continuo. Además, el modelo 780G puede administrar automáticamente bolos correctores para ayudar a corregir una lectura de glucosa en sangre elevada. Sin embargo, los requerimientos de insulina prandiales siguen necesitando del contaje de carbohidratos por parte del paciente.

El funcionamiento del algoritmo SmartGuard™ necesita un periodo de iniciación mínimo en modo manual de 48 horas antes de su activación, a contar a partir de medianoche después de que la bomba comience a administrar insulina. Durante el periodo de iniciación en modo manual, la bomba recopila y procesa datos para su uso cuando se inicie el modo automático.

Durante el modo manual, el sistema 780G incluye todas las funciones estándar de una bomba de insulina asociada a monitorización continua de glucosa y requiere la programación de las tasas basales y ayuda de bolo por el equipo médico. A su vez, permite la configuración de dos funciones de suspensión automatizadas semejantes a modelos anteriores: suspensión de la tasa basal en límite bajo o suspensión antes del límite bajo.

Durante el uso del modo SmartGuard™, el sistema 780G calcula los requerimientos de insulina de manera automática (valor basal automático) cada 5 minutos, en respuesta a los valores de glucosa

del sensor en tiempo real. Para su uso son necesarios unos requerimientos mínimos de 8 unidades de insulina al día y máximos de 250 unidades al día, así como la comprobación periódica de los valores de glucosa de la monitorización continua de glucosa mediante glucemia capilar para la calibración del sensor, como mínimo cada 12 horas, si bien pueden ser necesarias calibraciones adicionales.

Además, el sistema 780G administra bolos correctores automáticamente, sin intervención por parte del usuario. Para ello, el sistema SmartGuard™ realiza autocorrecciones cada 5 minutos a un objetivo de glucosa fijado en 120 mg/dl siempre y cuando las mediciones de la monitorización continua de glucosa se encuentren por encima de 120 mg/dl y el valor basal automático se encuentre en infusión máxima. Además, la cantidad del bolo autocorrector, tras restar la insulina activa, debe ser mayor al 10% de la infusión basal máxima. Estos bolos de autocorrección contabilizan en el cálculo de la dosis total de insulina y quedan inhabilitados si se activa el objetivo temporal o por deseo del usuario.

La función SmartGuard™ permite el cálculo del bolo corrector o prandial basándose en las lecturas de glucemia capilar o de la monitorización continua de glucosa y de la cantidad de hidratos de carbono, calculada por el usuario utilizando la ratio de hidratos de carbono configurada en gramos por unidad de insulina. Sobre este cálculo, el algoritmo puede aconsejar ajustes en caso de glucemia elevada e insulina activa baja o bien riesgo de hipoglucemia, incluso llegando a aconsejar no administrar bolos.

Por último, los tiempos de infusión mínima, máxima, así como los tiempos máximos permitidos con glucemias elevadas se amplían, con respecto al sistema 670G, y se producen alarmas que no originan la salida obligatoria del modo automático. De esta manera se evitan las salidas a modo manual y aumenta el porcentaje del tiempo en SmartGuard™, con excepción de la necesidad de calibración por pérdida de valor de glucosa del sensor (Tabla 3).

3.2.3. EVIDENCIA CIENTÍFICA.

Evidencia científica en adultos.

Tras la comercialización del sistema 670G en Europa, ya se había puesto en marcha un modelo mejorado o sistema híbrido de asa cerrada avanzado, en inglés *Advanced Hybrid Closed-Loop (AHCL)*, pues análisis retrospectivos del primero demostraron que podía tolerar con seguridad suspensiones de insulina más prolongadas, así como infusiones de más cantidad de insulina sin incurrir en mayor riesgo de hipoglucemia (Grosman *et al.*).

El sistema 780G solventa algunos problemas del sistema 670G: corrección más agresiva de hiperglucemias, disponibilidad de varios objetivos de glucemia y mejora de la adherencia al tratamiento por la disminución de las alarmas y calibraciones.

El primer estudio piloto del modelo 780G (Paldus *et al.*) se realizó en un número pequeño de pacientes adultos ($n = 11$), con experiencia previa en sistemas de asa cerrada y en entorno controlado, resultando en un menor número de salidas de SmartGuard™ y alertas.

Posteriormente, Lee *et al.* publicaron un trabajo con 12 adultos comparando el sistema híbrido de asa cerrada avanzado con un modelo de parada en predicción de hipoglucemia. Manteniendo los parámetros de configuración (ratios y sensibilidad) iguales en los dos sistemas, el nuevo modelo se mantenía en SmartGuard™ prácticamente el 100% del tiempo, mejoraba el tiempo en rango 70-180 mg/dl (85,3% vs. 75,0%) y la glucosa media (123 mg/dl vs. 143,5 mg/dl).

Dos estudios randomizados con el sistema 780G han visto la luz en 2021. Bergenstal *et al.* publicaron el estudio FLAIR (Fuzzy Logic Automated Insulin Regulation), multicéntrico, comparando los sistemas 670G y 780G en un diseño cruzado de 12 semanas de duración en 119 pacientes. El sistema 780G consigue un aumento significativo del tiempo en rango 70-180 mg/dl (63% vs. 67%). Además, se obtuvieron descensos significativos de la HbA1c (7,6% vs. 7,4%), todo ello sin incremento de hipoglucemias. También, Collyns *et al.* comparan 780G con un sistema con parada en predicción de hipoglucemia en un diseño cruzado de 4 semanas con periodo de lavado de 2 semanas. El tiempo en rango 70-180 mg/dl fue significativamente mejor en la rama de asa cerrada (70,4% vs. 57,9%), con especial mejora en periodo nocturno y cuando el objetivo se establece en 100 mg/dl (72% vs. 64,6%), al tiempo que mejoró el tiempo por debajo de rango con el uso 780G frente al sistema con parada en predicción de hipoglucemia.

Cabe destacar que, en ambos estudios, se observa un aumento del porcentaje de insulina administrada en forma de bolos (49% vs. 64% en el estudio de Bergenstal) reflejando el beneficio de los bolos automáticos para corregir hiperglucemias.

La corta duración de estos estudios randomizados no permite valorar a largo plazo la mejora del control glucémico puesto que, en ambos trabajos, de inicio los pacientes utilizaban el sistema de forma menos agresiva (objetivo de glucosa: 120 mg/dl) y se iba ajustando posteriormente. Recientemente, Beato *et al.*, 2021, publicaron los datos de 52 pacientes, adultos y adolescentes, que inician el uso de 780G con parámetros más ajustados desde el inicio (objetivo de glucosa: 100 mg/dl y duración de insulina activa: 2 horas) observando una mejora del control glucémico ya en el primer mes de uso. También, los autores objetivaron un incremento del tiempo en rango 70-180 mg/dl, del 67,3% al 79,6%, sin aumento del tiempo por debajo de rango y mejoras del tiempo por encima de rango (29,4% a 17,3%). El tiempo en modo automático medio fue del 97%.

Actualmente se encuentra en marcha un estudio de seguridad (NCT03959423) del que conocemos algunos datos preliminares presentados en Congreso Europeo de Diabetes en 2020 (Carlson *et al.*). El mejor resultado de glucosa media del sensor (141 mg/dl) así como de tiempo en rango 70-180 mg/dl (78,8%), se obtiene con un objetivo de glucosa en 100 mg/dl y una duración de insulina activa de 2 horas.

Aunque el paciente ha de seguir controlando y administrándose los bolos de insulina prandiales, algunos autores han conseguido demostrar que ingestas no anunciadas de hasta 80 gramos de hidratos de carbono pueden ser cubiertas por los bolos automáticos del sistema, llegando a mantener hasta un 67,7% de tiempo en rango 70-180 mg/dl a pesar de no administrar bolos prandiales voluntarios (Tirosh *et al.*).

Evidencia científica en niños.

El sistema 780G ofrece dos aspectos importantes en población pediátrica: a) aumenta el tiempo en modo SmartGuard™, de especial relevancia en los adolescentes, y b) permite el acceso remoto a los datos por parte de los padres/cuidadores.

Debido a su reciente incorporación, es escasa la evidencia científica en pediatría con este dispositivo. La mayoría de los trabajos son estudios realizados en población adulta que incluyen pacientes adolescentes, generalmente de edad superior a 14 años.

De Bock *et al.* publican un estudio randomizado en 12 adolescentes (3-17 años), previamente usuarios de infusión subcutánea continua de insulina, durante 7 días en un campamento. El grupo control es tratado con algoritmo convencional y el grupo de intervención con algoritmo avanzado del sistema híbrido de asa cerrada avanzado. La mejora del tiempo en rango 70-180 mg/dl fue mayor en los usuarios del algoritmo avanzado (19% vs. 42%), con menor tiempo en hipoglucemia, menos alarmas (2,1/persona/día vs. 0,26/persona/día) y menos salidas de SmartGuard™.

En cuanto a estudios comparativos en pediatría del sistema 780G con sistemas con parada predictiva, Nimri R *et al.* estudian 12 adolescentes y jóvenes adultos, con una edad media de 16,6 años. Los pacientes utilizan un sistema de asa abierta con suspensión predictiva durante 6 días, seguido del sistema híbrido de asa cerrada avanzado durante 6 días y 5 noches en entorno

supervisado en un hotel, incluyendo situaciones para testar el asa cerrada como la omisión de un bolo, el bolo administrado tardíamente y la realización de actividad física, y posteriormente con un uso domiciliario del sistema. Los niveles de HbA1c estimada disminuyeron desde 7,1% a 6,8%, se produjo un aumento del tiempo en rango 70-180 mg/dl especialmente durante la noche (68,4% en asa abierta vs. 74% en asa cerrada) así como un descenso del tiempo por debajo de rango (4% en asa abierta vs. 2,6% en asa cerrada).

Carlson *et al.* también comparan el sistema 780G con un modelo con parada predictiva en 39 adolescentes (14-21 años). El control metabólico mejora con 780G con mayor tiempo en rango 70-180 mg/dl, siendo mejores los resultados cuando se utiliza objetivo de 100 mg/dl y una duración de la insulina activa de 2 horas, sin mayor riesgo de hipoglucemias.

Los dos estudios randomizados del sistema 780G publicados en 2021 incluyen población pediátrica. El estudio FLAIR incluye pacientes adolescentes (rango de inclusión 14-29 años). Describen una mejora del tiempo en rango 70-180 mg/dl con disminución de la glucemia media y disminución del tiempo en hiperglucemia, sin aumento de hipoglucemias. En las encuestas de satisfacción, se observaron mejores resultados en el sistema híbrido de asa cerrada avanzado por el menor número de alarmas y el menor número de salidas del modo SmartGuard™.

El trabajo de Collyns *et al.*, que compara 780G vs. sistema con parada predictiva, es el único, hasta el momento, que incluye

población pediátrica con edad comprendida entre 7-13 años (infancia) y de 14-21 años (adolescencia). Dicho estudio demuestra superioridad del sistema del asa cerrada con aumento del tiempo en rango 70-180 mg/dl, observándose la mayor mejora en el grupo de adolescentes. Los autores también describen una reducción en la glucemia media en asa cerrada, obteniéndose los mejores resultados, al igual que en adultos, cuando el objetivo es 100 mg/dl, respecto a 120 mg/dl, sin observarse hipoglucemia adicional.

En este sentido, cabe destacar cómo en el estudio anterior, la cohorte de adolescentes demostró el mayor incremento en tiempo en rango 70-180 mg/dl, probablemente por la mayor automatización y menores salidas de SmartGuard™ y la reducción del número de alarmas, de especial importancia en este grupo, así como la mayor mejora del tiempo en rango 70-180 mg/dl durante el periodo nocturno en el grupo de edad de 7 a 13 años, de gran relevancia dada la variabilidad que presenta durante la noche esta franja de edad.

Por último, reflejar que existen pocos estudios que evalúen la calidad de vida y sueño de cuidadores y niños con diabetes, centrándose la mayoría de los estudios de forma casi exclusiva en el grado de control metabólico. En uno de estos estudios, Collyns *et al.* evaluaron la calidad de vida y sueño, a través de diferentes escalas en 60 personas con diabetes con una edad media de 23,3 ± 14,4 años. Los resultados sugieren que el sistema híbrido de asa cerrada avanzado tiene el potencial de aumentar la satisfacción con el tratamiento y mejorar la sensación subjetiva de calidad de sueño en adolescentes y adultos con diabetes mellitus tipo 1.



3.3. SISTEMA TANDEM t:SLIM X2™ CON TECNOLOGÍA CONTROL-IQ™.

3.3.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES.

El sistema de asa cerrada híbrida Tandem t:slim X2™ con tecnología Control-IQ™ es un sistema de asa cerrada avanzado que ajusta automáticamente el régimen basal de insulina en función del valor de la monitorización continua de glucosa previsto en los próximos 30 minutos, junto a otras variables como la insulina activa, con el objetivo de llevar la glucosa a valores prefijados (112,5 mg/dl-160 mg/dl). El sistema puede administrar bolos de autocorrección. La base para el ajuste automático de insulina es el perfil personal del paciente. Éste, todavía, debe programar y aportar los bolos de insulina antes de la ingesta y ante glucemias elevadas.

Este sistema fue el primer sistema de asa cerrada aprobado con bolos de corrección automática. El sistema Control IQ™ utiliza el algoritmo TypeZero/Dexcom, un software interoperable introducido en la bomba de insulina Tandem t:slim X2™ que trabaja con el sensor Dexcom G6®. La tecnología Control-IQ™ se deriva de un sistema desarrollado originalmente en la Universidad de Virginia, en Charlottesville, por un equipo dirigido por Boris Kovatchev, del Centro de Tecnología de Diabetes UVA.

3.3.2. FUNCIONAMIENTO.

El algoritmo del Control-IQ™ funciona sobre los perfiles personales del paciente, que tienen que estar muy bien optimizados.



Figura 4. Sistema Tandem t:slim X2™ con tecnología Control-IQ™.

Es decir, existe, en este sentido, una diferencia respecto a otros sistemas, que aprenden continuamente de la dosis diaria de los últimos 6 días; en el caso del Control-IQ™, cada cierto tiempo hay que ajustar las basales y los demás parámetros para un buen rendimiento del sistema.

Para iniciar el sistema se precisa:

Tener configurado el perfil personal completo con:

- Perfil personal optimizado; si hay cambios de peso importantes a lo largo de la evolución habrá que actualizar el peso.
- Ratio de carbohidratos (gramos de hidratos de carbono por unidad de insulina).
- Factor de sensibilidad por tramos.

Aportar:

- La dosis total de insulina del día (mínimo 10 unidades).
- El peso del paciente (mínimo 25 Kg).

Cuando se activa el Control-IQ™, se dejan fijos los siguientes parámetros:

- Objetivo de glucosa: 110 mg/dl.
- Insulina activa: 5 horas.

Cuando se desactiva el Control-IQ™, estos parámetros vuelven a su valor configurado en el perfil personal.

El sistema Tandem t:slim X2™ con Control-IQ™:

-Modula automáticamente la basal programada para conseguir el objetivo entre 112,5 y 160 mg/dl. En estos límites mantiene el régimen basal del perfil personal activo.

-Aumenta el régimen basal si la predicción en 30 minutos está por encima de 160 mg/dl.

-Suministra un bolo automático de corrección si la predicción a 30 minutos está por encima de 180 mg/dl y se ha alcanzado la tasa basal máxima, que es 4 veces la basal programada. El sistema suministra un máximo de un bolo por hora y después de una hora de cualquier bolo administrado anteriormente, y corrige con el 60% de la dosis calculada (en base al factor de sensibilidad, con objetivo de 110 mg/dl, la insulina activa y la predicción de la monitorización continua de glucosa). El bolo máximo es de 6 unidades. Estos bolos automáticos no se liberan si está activado el modo sueño.

-Disminuye el régimen basal si la predicción en 30 minutos está por debajo de 112,5 mg/dl.

-Detiene el régimen basal si la predicción a 30 minutos está por debajo de 70 mg/dl.

-Los bolos se calculan teniendo en cuenta la insulina a bordo, o insulina activa, que comprende la insulina basal y la aportada por los bolos previos tanto automáticos como manuales. Esta insulina activa se tiene en cuenta tanto para el ajuste automático de la basal y de los bolos automáticos como en los bolos administrados por el paciente.

-El paciente puede administrar dosis de corrección manuales. El objetivo de corrección es 110 mg/dl, igual que para los bolos automáticos.

-El paciente debe aportar el bolo para la ingesta previamente a la misma.

-En Control-IQ™ se puede utilizar la función de bolo extendido con una duración máxima de 2 horas.

-Durante el tiempo de la detención, el sistema Control-IQ™ sus-

CLOSED LOOP TANDEM CONTROL-IQ	
Dexcom G6 + Tandem t:slim X2 + Control-IQ	
Objetivos	Predicción a 30'
<ul style="list-style-type: none"> General: 112,5-160 mg/dl Autocorrección: 110 mg/dl (máximo 1 x hora) Sueño: 112,5-120 mg/dl (no autocorrección) Ejercicio: 140-160 mg/dl (detiene ≤ 80 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> Basal <ul style="list-style-type: none"> Aumentar: > 160 mg/dl Disminuir: < 112,5 mg/dl Detener: ≤ 70 mg/dl Autocorrección <ul style="list-style-type: none"> 60% del cálculo: > 180 mg/dl

Figura 5. Sistema Tandem t:slim X2™ con tecnología Control-IQ™. Funcionamiento.

pende únicamente la tasa basal. El bolo extendido permanece y es posible acceder al menú bolo.

¿Qué puede modificar el usuario?

- La ratio de carbohidratos para los bolos de la ingesta.
 - Las tasas basales. Es importante valorar las tasas programadas durante unos días, pues son las que va a utilizar el sistema para sus cálculos, y cuando ya está en uso, valorar la insulina basal infundida por el sistema y la programada, para poder hacer ajustes.
 - El factor de sensibilidad por tramos.
- El paciente puede y debe activar el modo ejercicio y el modo sueño.

Modo ejercicio

Diseñado para evitar hipoglucemias.

Aumenta el rango objetivo entre 140 y 160 mg/dl e incrementa a 80 mg/dl el valor de predicción para la suspensión.

Para activar el modo ejercicio, el modo sueño debe estar desactivado y para finalizarlo se debe desactivar manualmente.

En general, hay que activarlo una hora antes del mismo.

¿Cómo funciona el modo ejercicio?

- Mantiene el régimen basal del perfil personal si la predicción a 30 minutos está entre 140 y 160 mg/dl.
- Aumenta el régimen basal si la predicción a 30 minutos está por encima 160 mg/dl.

-Suministra un bolo automático de corrección si la predicción a 30 minutos está por encima de 180 mg/dl.

-Disminuye el régimen basal si la predicción a 30 minutos está por debajo de 140 mg/dl.

-Detiene el régimen basal si la predicción a 30 minutos está por debajo de 80 mg/dl.

El modo ejercicio debe activarse unos 60 minutos antes de iniciarlo y se desactivará al finalizar el mismo o hasta que desaparezca el riesgo de hipoglucemia, si bien hay que individualizar la decisión en cada paciente. Algunos autores plantean que ante un ejercicio importante se active el modo manual y se programe una basal temporal 90 minutos antes al 50% y, si se va a hacer una ingesta, se administre el 50% de la dosis de insulina calculada.

Modo sueño

Diseñado para aumentar el tiempo en rango 70-180 mg/dl durante la noche.

Se establece el rango objetivo entre 112,5 y 120 mg/dl y no infunde bolos correctores automáticos para prevenir hipoglucemias.

¿Cómo funciona el modo sueño?

-Mantiene el régimen basal del perfil personal si la predicción a 30 minutos está entre 112,4-120 mg/dl.

-Aumenta el régimen basal si la predicción a 30 minutos está por encima 120 mg/dl.

-Disminuye el régimen basal si la predicción a 30 minutos está por debajo de 112,5 mg/dl.

FUNCIONAMIENTO DE CONTROL-IQ

Resumen de modos

	Normal	Sueño	Ejercicio
 Suministra	180	---	180
 Incrementa	160	120	160
 Mantiene	112,5 - 160	112,5 - 120	140 - 160
 Disminuye	112,5	112,5	140
 Detiene	70	70	80



Figura 6. Sistema Tandem t:slim X2™ con tecnología Control-IQ™. Funcionamiento.

-Detiene el régimen basal si la predicción a 30 minutos está por debajo de 70 mg/dl.

Es muy recomendable establecer al menos un horario de sueño para alcanzar buenos resultados, y que este sea al menos de 5 horas.

El modo sueño se puede programar con un bloque de tiempo definido para todos los días o diferente el fin de semana; si no hay horarios fijos de irse a dormir, se puede activar en el momento de irse a la cama. Para programar el modo sueño debe estar desactivado el modo ejercicio.

¿Qué no puede modificar el usuario?

La insulina activa, que está predeterminada en 5 horas.
Los objetivos predeterminados.

¿Cuándo se puede revertir a modo manual abierto?

- Automáticamente si durante un periodo de tiempo prolongado (> de 20 minutos) pierde los datos del sensor.
- Si se quiere utilizar basales temporales.
- Si se presenta una enfermedad o si existen cuerpos cetónicos elevados, aunque algunos autores aconsejan dejar el sistema funcionando.

Cuando el sistema Control-IQ™ se desactiva, los parámetros vuelven al configurado en su perfil basal.

La bomba Tandem t:slim X2™, el transmisor y el sensor deben ser retirados antes de realizarse una Resonancia Magnética, una Tomografía Axial Computarizada o ante el tratamiento con diatermia.

Sensor/sistema de compartir información

- El sistema utiliza el sensor Dexcom G6®, calibrado de fábrica, con calibraciones manuales opcionales, no requeridas.
- Vida media del sensor: 10 días.
- Puede utilizar los valores del sensor para tomar actitudes terapéuticas sobre la diabetes si los valores del sensor y las flechas están presentes.
- Los seguidores, hasta 5, pueden visualizar los niveles de glucosa de manera remota en la app de su teléfono móvil.

¿Quién puede utilizarlo?

Indicado:

- A partir de los 6 años.
- Con necesidades de insulina diarias superiores a 10 unidades.

-Un peso superior a 25 kg.

No indicado:

-En niños menores de 6 años.

-En mujeres embarazadas.

-En personas sometidas a diálisis.

-En pacientes gravemente enfermos.

-Si se utiliza hidroxirea, puesto que esta podría dar un resultado elevado por error y provocar suministro excesivo de insulina y, por lo tanto, una hipoglucemia grave.

Otros aspectos a tener en cuenta para obtener buenos resultados

-Para el éxito del sistema hay que dejar que éste actúe. No hay que sobreactuar.

-Manejar bien la monitorización continua de glucosa para un buen funcionamiento del algoritmo.

-Es importante mantener el perfil basal optimizado para obtener buenos resultados.

-Considerar tratar la hipoglucemia con cantidades menores de hidratos de carbono (3 a 5 gramos) si el sistema ha suspendido la liberación de insulina durante un periodo de tiempo antes de llegar a la glucosa baja.

-Es muy importante calcular adecuadamente los bolos de las comidas y aportar el bolo antes de la ingesta, como se hace con la bomba tradicional. Si el bolo se administra después de la comida, al iniciarse la hiperglucemia tras la ingesta, el sistema aumenta las basales y si predice que va a llegar a > 180 mg/dl administra un bolo corrector automático. Si se administra después, el bolo de la ingesta puede llevar a hipoglucemia tardía.

-Tener siempre en cuenta, cuando calculemos un bolo, la insulina activa, que es la suma de la insulina basal y bolos previos, para evitar el riesgo de hipoglucemia.

-Los pacientes que tenían programadas duraciones de la insulina más cortas de las 5 horas deben acomodarse a las 5 horas de insulina activa de este sistema de asa cerrada.

-No pueden utilizar basales temporales en el modo de asa cerrada; podría activarse el modo ejercicio y así se tienen objetivos de glucosa más altos, lo que permite una reducción de la liberación de insulina basal.

-Puede programar un bolo extendido, pero solo un máximo de 2 horas.

-Pensar en la existencia de problemas del catéter si por la noche aparece hiperglucemia no explicable. Durante el día también, pero hay más factores influyendo.

-Este sistema funciona con análogos de insulina rápida U-100 de Novo Nordisk® y de Lilly®.

-La bomba resiste al agua a 0,91 metros durante 30 minutos y el transmisor hasta 2,4 metros.

-Por el momento, la descarga de datos de la bomba y el sensor se realiza a través de las plataformas Diasend-Gloko, en espera de tener disponible la plataforma t:connect smartphone app de Tandem, que permite la descarga automática de los datos del sistema a la nube y su visualización. Ésta ya está disponible en USA. También, la app t:simulator está disponible en App Store y Google Play con la versión Control-IQ™. Esta herramienta es útil para que el paciente aprenda a usar el dispositivo antes de empezar con la formación técnica.

-El entrenamiento del sistema Control-IQ™ se puede hacer online o presencial.

-Las actualizaciones posteriores del sistema se harán también online y deben ser tramitadas a través del equipo diabetológico. Se requiere una prescripción médica para su autorización.

-Los usuarios y profesionales necesitan ser educados en la interpretación de los datos con el fin de ajustar los parámetros necesarios para el buen funcionamiento del sistema.

3.3.3. EVIDENCIA CIENTÍFICA.

El Sistema Tandem Control-IQ™ fue aprobado en Estados Unidos por la FDA a final del 2019, se comenzó a utilizar en adolescentes y adultos en enero de 2020 y se aprobó para niños mayores de 6 años en junio de 2020. En Europa la aprobación de Tandem Basal-IQ™ tuvo lugar en 2018 y se declaró la conformidad de la ampliación a Control-IQ™ en julio de 2020, comenzando su utilización en España en noviembre 2020.

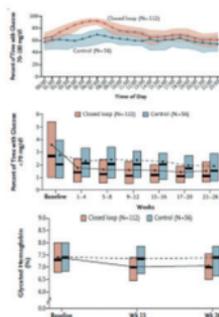
La aprobación del sistema Tandem t:slim X2™ con Control-IQ™ en EEUU se basó en los resultados del estudio pivotal presentado en el 79th congreso de la ADA y posteriormente publicado por Brown *et al.*, 2019. Se trató de un estudio randomizado-controlado (2:1 asa cerrada:sistema integrado bomba-sensor), multicéntrico, en 168 adolescentes y adultos, entre 14 y 71 años, con diabetes mellitus tipo 1, durante 6 meses. Todos los pacientes completaron el estudio. Este ensayo mostró en el grupo de asa cerrada un incremento del tiempo en rango 70-180 mg/dl (11%), mejorando en cualquier nivel de HbA1c de partida (de 61% a 71% en asa cerrada vs. 59% en sistema integrado bomba-sensor), con disminución del tiempo en hipoglucemia (-0,88%) y de hiperglu-

ESTUDIO BROWN Y COLS. CON TANDEM CONTROL-IQ

- Estudio RC, multicéntrico con Tandem Control IQ vs SAP
- Duración: 6 meses
- 48 adolescentes y 120 adultos

Resultados

- Incremento del TIR **11%**
- Disminución ≤ 70 mg/dl **0,88%**
- Disminución > 180 mg/dl **10%**
- Glucosa media **-13%**
- HbA1c **-0,33%**
- Tiempo en Closed-Loop **90%**



Brown SA et al. NEJM 2019;381:1707-17.

Figura 7. Sistema Tandem t:slim X2TM con tecnología Control-IQTM. Evidencia científica.

ceemia (10%), disminución de la glucosa media de 14 mg/dl (156 mg/dl vs. 170 mg/dl), disminución de la HbA1c de 0,3%, manteniéndose en asa cerrada el 90% del tiempo. No hubo hipoglucemias graves ni cetoacidosis diabética. En el cuestionario de aceptación que cumplimentaron los pacientes se evidenció que 4,8 de 5 deseaban continuar, 4,7 de 5 dijeron que era muy fácil de utilizar, 4,6 de 5 que era útil y 4,5 de 5 que creían en el sistema.

Posteriormente, se aprobó la indicación en la edad pediátrica entre 6 y 13 años con los resultados del estudio pivotal de Breton *et al.* Estos autores realizaron un estudio pediátrico multicéntrico, randomizado-controlado (asa cerrada frente a sistema integrado bomba-sensor 3:1), en 101 niños de 6 a 13 años durante 16 semanas. En él, se evidenció una mejora del tiempo en rango 70-180 mg/dl del 12%, llegando a un tiempo en rango 70-180 mg/dl del

67%, con una disminución del tiempo en hipoglucemia de 0,2% y un tiempo en asa cerrada del 93%. Se demostró que su utilización era segura y eficaz, sin episodios de hipoglucemia grave ni cetoacidosis diabética, también en este grupo de edad.

Cobry *et al.*, 2021, han publicado una extensión de este estudio a 28 semanas para observar si había diferencias en la aceptación y calidad de vida de estos niños y sus padres y no encontraron diferencias entre los dos grupos (asa cerrada vs. sistema integrado bomba-sensor); en ambos mejoraron la calidad del sueño de los padres.

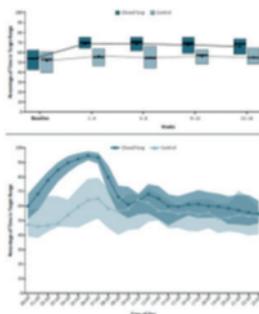
Como continuación del estudio de Breton *et al.*, a 22 participantes que previamente llevaban sistema integrado bomba-sensor se

ESTUDIOS NIÑOS 6-13 AÑOS TANDEM CONTROL-IQ

- Estudio multicéntrico, RC, abierto, paralelo CL vs SAP
- Niños 6 as 13 años DM1, n=101
- Duración 16 semanas
- TIR partida CL 53% vs SAP 51%

Resultados

- TIR 70-180 mg/dl: **CL 67%** SAP 55%
- T ≤ 70 mg/dl: **CL 1,6%** SAP 1,8%
- Tiempo **CL 93%**
- No hipoglucemia grave ni CAD.



Breton M et al. NEJM 27 august 2020



Figura 8. Sistema Tandem t:slim X2™ con tecnología Control-IQ™. Evidencia científica en niños.

les inició en sistema de asa cerrada y 78 participantes con asa cerrada lo mantuvieron durante 12 semanas. Sus resultados, publicados por Kanapka *et al.*, evidenciaron que el tiempo en rango 70-180 mg/dl aumentó en el grupo de sistema integrado bomba-sensor de $55 \pm 13\%$ a $65 \pm 10\%$ y un 36% de ellos llegaron a un tiempo en rango 70-180 mg/dl de 70%. También disminuyeron las hipoglucemias. El tiempo en rango 70-180 mg/dl del grupo de asa cerrada desde el inicio se mantuvo estable.

Para comprobar si el sistema Control-IQ™ era eficaz en preescolares (2-5 años) Ekhlaspour *et al.*, 2021, realizaron un estudio multicéntrico en EEUU (Universidad de Stanford, Universidad de Virginia y Barbara Davis Center for Diabetes) en 12 niños, durante 2 días en un hotel y 3 en casa con una versión modificada de la comercializada Tandem t:slim X2™ con Control-IQ™. En dicho estudio se vio que el sistema era seguro en niños pequeños, incrementando el tiempo en rango 70-180 mg/dl de $63,7 \pm 15,1\%$ a $71,3 \pm 12,5\%$ sin incrementar las hipoglucemias y permaneciendo en asa cerrada el 98,4% del tiempo durante la estancia en el hotel y el 97,5% en el domicilio. Los padres tuvieron una respuesta favorable al sistema, considerándolo muy sencillo. Todos los participantes terminaron el estudio y no hubo ni cetoacidosis diabética ni hipoglucemias gra-

Tabla 4. Resultados con Tandem t:slim X2™ con tecnología Control-IQ™ en preescolares 2-5 años (Ekhlaspour *et al.*, 2021).

	Basal	Control-IQ™
TIR 70-180 mg/dl (%)	63,7	71,3
Tiempo > 180 mg/dl (%)	34,1	25,7

TIR: Tiempo en rango

ves. Este estudio piloto indica que esta versión modificada de Tandem t:slim X2™ con Control-IQ™ es segura en niños de 2 a 5 años. Están pendientes estudios en este grupo de edad, más amplios y de mayor duración, que está proyectados para realizarse durante el año 2021, para evaluar si estos resultados se repiten.

Para testar la eficacia y seguridad del sistema en condiciones de ejercicio prolongado, Ekhlaspour *et al.*, 2019, realizaron un estudio randomizado-controlado en 24 adolescentes (13 a 18 años) y 24 escolares (6-12 años) sobre la utilización de Control-IQ™ durante los deportes de invierno (esquí), en condiciones de altitud elevada, baja temperatura, prolongada actividad y estrés. El grupo de Control-IQ™ mejoró el tiempo en rango 70-180 mg/dl a 66,4% desde 53,9%, tanto en niños como en adolescentes. La glucosa media bajó a $161 \pm 29,9$ mg/dl desde $176,8 \pm 36,5$ mg/dl. No hubo diferencias en hipoglucemia entre grupos ni hubo acontecimientos adversos, demostrando que el sistema es eficaz y seguro durante los periodos prolongados de ejercicios de invierno.

La valoración del manejo clínico y ajustes de los parámetros de la bomba para el sistema Control-IQ™ fue realizado con un ensayo clínico multicéntrico a 6 meses en 168 pacientes por O'Malley *et al.* Los autores valoraron los cambios entre el grupo con asa cerrada y el grupo con sistema integrado bomba-sensor y evidenciaron menos ajustes de la basal en asa cerrada, pero más ajustes en ratios y factores de corrección.

Existe un estudio observacional sobre la utilización del Control-IQ™ en “vida real” analizado por Pinsker *et al.* Este estudio se

- Entraron en el estudio 1435 pacientes
- Edad media 45.5 años (> 14 años)
- Análisis t:connect:

• TIR 70-180mg/dl	
○ global	79,2%
○ noche	82,2%
• T <70 mg/dl	1,2%
• T< 54 mg/dl	0,2%
• Glucosa media (mg/dl)	144
• HbA1c media	6,9%
• Tiempo en CL	96%

- Mejoría calidad de vida. Buena aceptación de la terapia.

Pinsker JE et al. Diabetes Technol Ther 2021 (23)3:DOI: 10.1089/dia.2020.0388

TANDEM CONTROL-IQ EN VIDA REAL



Figura 9. Sistema Tandem t:slim X2™ con tecnología Control-IQ™. Evidencia científica en adultos.

basó en un cuestionario que contestaron 1.435 participantes, con al menos 3 semanas de utilización y las 4 semanas siguientes, de los que obtuvieron los datos glucémicos desde el t:connect con resultados de tiempo en rango 70-180 mg/dl de 79,2% (tiempo en rango 70-180 mg/dl medio de partida 69,8%). El incremento del tiempo en rango 70-180 mg/dl fue superior durante la noche. Hubo un alto grado de satisfacción. Los resultados fueron aún mejores que en el estudio pivotal y refirieron buena calidad de vida.

Finalmente, aunque la activación del sistema Control-IQ™ se hace después de un entrenamiento online, el grupo de Messer et al., 2021, han querido evaluar el seguimiento de pacientes pediátricos por educadores especializados con un programa específico para pacientes con asa cerrada a las 2 semanas de la implantación

del sistema Control-IQ™. Durante el estudio, se realizaban ajustes de la dosis de insulina y se valoraban sus comportamientos, además de recoger la satisfacción de los educadores y familiares. Se valoraron 123 jóvenes, con edad media de $13,6 \pm 3,7$ años y HbA1c media de $7,6 \pm 1,4\%$; el 60% de los participantes cumplían las recomendaciones, con una utilización del asa cerrada del 94% y un tiempo en rango 70-180 mg/dl del 71%. De ellos, el 100% estuvieron satisfechos con el programa. De los 49 pacientes que no siguieron el programa, pudieron recuperar a 16 y estos mejoraron el tiempo en rango 70-180 mg/dl en un 12,5%. La media de tiempo dedicado por los educadores fue de 45 minutos por paciente y con una alta satisfacción también por su parte. Este grupo aconseja tener un programa específico de seguimiento tras la implantación de los sistemas de asa cerrada.



3.4. SISTEMA DIABELOOP DBLG1®.

3.4.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES.

Diabeloop es una empresa francesa que se crea en el año 2015, tras 4 años de investigación en páncreas artificial iniciada por el Dr. Guillaume Charpentier. Desarrollado en colaboración con el CERITD y CEA-LETI, en noviembre de 2018 consiguen el mercado CE del páncreas artificial híbrido DBLG1®, tras un estudio con 71 pacientes durante 3 meses llevado a cabo por 12 hospitales en Francia (Benhamou *et al.*, 2019).

El sistema DBLG1® pertenece el grupo de sistemas híbridos basados en un Controlador Predictivo Basado en Modelo (MPC), es

decir, la infusión de insulina se computa, en cada periodo de muestreo, resolviendo un problema de optimización a partir de predicciones de la trayectoria futura de la glucosa. Para ello, el sistema emplea un modelo fisiológico que representa matemáticamente, de forma simplificada, la fisiología de la glucorregulación. Dicho modelo se basa en el modelo de Hovorka *et al.*, desarrollado en la Universidad de Cambridge. Un aspecto clave en este tipo de sistemas es el ajuste de dicho modelo al comportamiento del paciente para tener predicciones suficientemente buenas. El sistema DBLG1® realiza un ajuste periódico del modelo a partir de los datos registrados en las últimas horas, que deben incluir al menos un periodo postprandial (Benhamou *et al.*, 2018, Desir *et al.*). Otro aspecto diferencial de este sistema es la limitación de la infusión máxima de insulina, en aras de la seguridad, que se computa a partir de la sensibilidad insulínica del paciente, expresada como una curva decreciente respecto a nivel de glucosa, la infusión basal y un factor de proporcionalidad (reactividad) personalizado para el paciente (Rousson *et al.*). Además, el sistema DBLG1® incorpora un sistema experto (matriz de decisión) para el autoajuste, más a largo plazo, por ejemplo, de la infusión basal (Benhamou *et al.*, 2018).

3.4.2 FUNCIONAMIENTO.

El algoritmo Diabeloop pretende mantener al paciente el mayor tiempo posible dentro del intervalo ideal de 70-180 mg/dl de glucosa. El objetivo predeterminado como nivel ideal de glucosa es de 110 mg/dl (rango 100-130 mg/dl).

-Para evitar hipoglucemias, el sistema tiene la capacidad de modificar o suspender temporalmente la tasa basal y puede

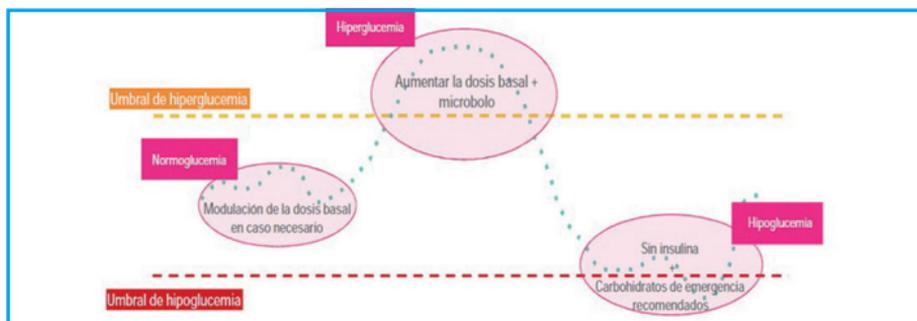


Figura 10. Sistema DBLGI®. Funcionamiento del sistema.

recomendar ingerir una determinada cantidad de carbohidratos.

-Para evitar hiperglucemias, el sistema puede aumentar temporalmente la tasa basal o administrar microbolos correctores.

Especificaciones iniciales

Al iniciar el modo *loop*, debe indicarse:

-La dosis total diaria de insulina que el paciente está utilizando. Esta cantidad de insulina la utilizará el algoritmo para calcular el factor de sensibilidad a la insulina.

-El peso, que es utilizado por el modo *loop* para sugerir la cantidad de carbohidratos de rescate en caso de hipoglucemia o futura hipoglucemia. Si el peso cambia más de un 10%, debe introducirse el nuevo peso en el sistema.

-La tasa basal de “seguridad”, que será aquella tasa basal que utilizará el sistema en caso de salida del modo automático al modo manual.

Se puede modificar la dosis total diaria de insulina a la baja o al alza si se objetiva, en modo *loop*, durante varios días consec-

tivos, una mediana de glucosa no relacionada con las ingestas, cercana a la hiperglucemia o a la hipoglucemia.

Estas especificaciones iniciales servirán al algoritmo de punto de partida. A partir de entonces, el sistema irá modificando tanto

PARAMETROS	PROFESIONAL SANITARIO	ALGORITMO
Dosis Diaria Total de Insulina	✓	
Perfil basal de seguridad	✓	
Peso corporal del paciente	✓	
Hidratos de Carbono promedio	✓	
Factor de sensibilidad		✓
Ratio Hidratos de Carbono		✓
Duración insulina activa		✓
Nivel Objetivo y Umbral Hipoglucemia	✓	
Factores de agresividad	✓	
Autocorrección		✓
Valor basal automático		✓

Figura II. Configuración del algoritmo. Configuración del algoritmo establecida por el profesional sanitario o el algoritmo.

la tasa basal como los microbolos correctores y las recomendaciones de ingesta de carbohidratos de emergencia para conseguir en poco tiempo (aproximadamente 2-4 semanas de “aprendizaje”) optimizar al máximo el control glucémico.

Gestión de las ingestas

El modo *loop* no tiene un sistema de detección de las comidas por lo que hay que anunciar las ingestas para prever tendencias futuras de la glucosa. Se recomienda hacerlo con 15 minutos de anticipación, aunque puede hacerse justo en el momento de empezar a comer e incluso a lo largo de las 24 horas del día.

Se puede dejar predefinido el contenido habitual en carbohidratos para cada una de las ingestas principales (“ingesta mediana”) evitando la necesidad de introducir el contenido en carbohidratos cada vez que se va a comer. También se pueden predefinir ingestas “pequeñas” y grandes” con un contenido distinto de carbohidratos.

Existe la opción de seleccionar “ingesta con alto contenido en grasa”; esto hará que el bolo administrado sea distinto.

Situaciones posibles:

-Normoglucemia preprandial: el sistema administrará la cantidad estimada para el contenido de carbohidratos en función de la insulina activa de bolos previos, en caso de haberlos, del factor de agresividad y de la ratio hidratos de carbono: insulina.

-Hiperglucemia preprandial: a la dosis calculada en el caso de normoglucemia se le suma la dosis de corrección según factor de sensibilidad a la insulina.

El algoritmo puede administrar todo el bolo de una sola vez o en dos partes, la segunda a los 30 minutos. Si a los 30 minutos se observa tendencia a hipoglucemia, no se administrará la segunda parte.

Si tras administrar la segunda parte del bolo se observa tendencia a hiperglucemia, se añadirán los microbolos correctores oportunos. Si se ha seleccionado una comida con alto contenido en grasa, la segunda parte del bolo se administrará a los 60 minutos.

El paciente debe confirmar siempre la administración del bolo propuesta por el algoritmo y también puede modificarlo.

Gestión del ejercicio

El modo *loop* no tiene un sistema de detección del ejercicio, por lo que hay que anunciar la realización de actividad física para prever tendencias futuras de la glucosa. Se recomienda anunciarlo 60 minutos antes, aunque puede hacerse justo en el momento de empezar y a lo largo de las 24 horas. Al anunciarlo, debe indicarse la hora de inicio, la duración prevista y la intensidad (baja, moderada, alta).

El sistema aumenta en 70 mg/dl el objetivo de glucosa y puede recomendar ingesta de carbohidratos de forma temprana.

Gestión de las hiperglucemias

El sistema considera hiperglucemia un valor de glucosa > 180 mg/dl y no es modificable. El paciente puede modificar el umbral de hiperglucemia (170-220 mg/dl), pero ello no tiene impli-



Figura 12. Sistema DBLGI®. Gestión de las hiperglucemias.

caciones en el funcionamiento del algoritmo. Si, por ejemplo, el paciente ha configurado el umbral de hiperglucemia en 190 mg/dl, cuando tenga un valor situado entre 180-190 mg/dl, este valor aparecerá en pantalla dentro de un círculo verde indicando valor de glucosa por debajo del umbral.

Si el aumento de la tasa basal es insuficiente, el sistema administrará microbolos correctores para llevar la glucosa al valor objetivo predeterminado.

Gestión de las hipoglucemias

El umbral de hipoglucemia puede definirse entre 60-85 mg/dl. Si se ha configurado en 70 mg/dl, cuando la glucosa se sitúa entre 70-85 mg/dl, el sistema modifica o suspende la tasa basal o recomienda la ingesta de una cantidad determinada de carbohidratos (“carbohidratos de emergencia”). En caso de que la glucosa sea < 70 mg/dl, se suspende la tasa basal y se recomienda ingesta de una cantidad mayor de carbohidratos. Si el umbral se ha configurado en un valor > 70 mg/dl, por ejemplo, en 80 mg/dl, el sistema actuará de la misma manera, pero

modificará la tasa basal y/o recomendará ingerir carbohidratos cuando el valor de glucosa se sitúe entre 80-95 mg/dl y solicitará ingesta mayor de carbohidratos cuando se alcance el umbral de 80 mg/dl.

Modo zen

Este modo incrementa el objetivo de glucosa durante un tiempo determinado para evitar hipoglucemias en situaciones especiales. Desde la pantalla principal se puede activar, previa configuración, volviendo al modo normal cuando ha finalizado el periodo predeterminado.

Por ejemplo, en una reunión de trabajo en la que es importante no sufrir hipoglucemias, puede configurarse el modo zen, y posteriormente activarse, con un objetivo de glucosa ideal +20 mg/dl (rango: +10 a +40 mg/dl, duración: 1-8 horas) durante la duración de la reunión.

Modo manual

En caso de salida del modo *loop* a modo manual, se infundirá insulina según la tasa basal “de seguridad” que corresponde a la tasa basal calculada a partir de la dosis total diaria de insulina, cuando se inicializó el algoritmo Diabeloop. Se podrán usar tasas basales temporales y administrarse bolos de forma manual. Es importante revisar posibles causas de la salida a modo manual: en el “estado del sistema” aparecerán los posibles componentes del sistema que hayan generado errores y en el apartado “eventos” se verán posibles soluciones a los problemas detectados. Una vez identificado el problema, o bien

en el caso de que no se haya identificado ninguna causa, puede volver a indicar “iniciar modo *loop*” y esperar a que de nuevo aparezca modo *loop* “ON”.

Tabla 5. Factores de agresividad en el sistema DBLGI®.

Agresividad en normoglucemia	Modifica la tasa basal
Agresividad en hiperglucemia	Modifica los microbolos de corrección
Agresividad del desayuno	Modifica el bolo del desayuno
Agresividad de la comida	Modifica el bolo de la comida
Agresividad de la cena	Modifica el bolo de la cena

Factores de agresividad

Determinan la rapidez con la que el algoritmo intenta llevar a la glucosa al objetivo ideal predefinido. Conllevan menor o mayor cantidad de insulina administrada.

El aumento de un factor de agresividad determinará menor media de glucosa, pero mayor riesgo de hipoglucemia; por el contrario, su descenso aumentará la media de glucosa, pero disminuirá el riesgo de hipoglucemia.

-Agresividad en normoglucemia: puede aumentarse si la glucosa suele estar en normoglucemia pero ligeramente por encima del valor ideal; o descenderse si la glucosa suele estar en normoglucemia pero con tendencia a descender con rapidez hacia la hipoglucemia.

-Agresividad en hiperglucemia: puede aumentarse si la glucosa suele estar homogéneamente elevada; o reducirla si, estando en hiperglucemia, la glucosa suele bajar de forma rápida hacia el valor objetivo y el sistema recomienda ingesta de carbohidratos de emergencia.

-Agresividad del desayuno, comida o cena: se puede aumentar si la glucosa en las 2 horas posteriores a una ingesta está elevada; o disminuirla si la glucosa en las 2 horas tras una comida baja muy rápidamente y el algoritmo recomienda ingesta de carbohidratos de emergencia.

Los factores de agresividad se modifican porcentualmente, recomendándose cambios prudentes pero contundentes (por ejemplo $\pm 10-30\%$).

En la Tabla 6 se muestran resumidos los parámetros que pueden ser configurados, así como el rango de configuración. El orden en el que se hallan en la Tabla es el orden en el que se sugiere modificarlos.

Pantallas principales

La pantalla de inicio permite ver rápidamente la información imprescindible para el usuario, incluyendo la declaración de comidas y ejercicio.

Tabla 6. Parámetros configurables y rango de configuración en el sistema DBLG[®].

Objetivo de glucosa	100-130 mg/dl
Dosis total diaria de insulina	8-90 UI
Agresividad en hiperglucemia	43-186%
Agresividad en desayuno, comida o cena	50-200%
Agresividad en normoglucemia	59-147%
Umbral hipoglucemia	60-85%
Intensidad de actividad física	Ligera, moderada, alta
Modo zen	+10 a +40%, 1 a 8 horas

Interfaz del usuario

Pantalla de inicio

- 1 Barra de estado
- 2 Activación/desactivación del modo Zen
- 3 Menú principal
- 4 Información sobre el nivel de glucemia/insulina activa
- 5 Estado del modo loop
- 6 Información contextual
- 7 Gráfica de las 3 horas previas
- 8 Declaración de comidas
- 9 Declaración de actividad física



Interfaz del usuario

Lectura rápida del nivel de glucemia: códigos de color



Figura 13. Sistema DBLGI®. Pantallas principales.

Al entrar en el menú principal, el paciente puede ir seleccionando: comidas, actividad física, carbohidratos de emergencia, calibraciones, ver estadísticas, eventos y estado del sistema, ajustes de parámetros, editar perfil, acceder a ayuda, etc.

También, el paciente puede acceder al historial previo, donde tendrá información sobre valores de glucemia, dosis basal/bolos, comidas y actividad física, carbohidratos de emergencia consumidos, umbrales, etc., pudiendo seleccionar días concretos para su evaluación.

Notificaciones, alertas y alarmas

El sistema alertará sobre peligros y riesgos inminentes mediante:

- Alarmas que indican un peligro importante en las próximas 3 horas si no se realiza ninguna acción.
- Alertas que indican un riesgo no inmediato o una perturbación potencial inminente.
- Notificaciones: mensajes informativos que clarifican el estado del sistema, sin riesgo inminente.

Las notificaciones y alertas son configurables, no así las alarmas.



Figura 14. Sistema DBLG1®. Navegación por los menús del gestor.

Tabla 7. Notificaciones, alerta y alarmas en el sistema DBLGI®.

Notificaciones	1 pitido Pueden aparecer en la pantalla de bloqueo, en la de inicio o en el centro de notificaciones
Alertas	2 pitidos Principales: cambio set de infusión, error del sensor, ausencia de lectura del sensor durante 15 minutos y último valor de glucosa < 100 mg/dl, entre otras.
Alarmas	10 vibraciones y 10 pitidos Principales: hipoglucemia (< 55 mg/dl o < 60 mg/dl durante 25 minutos), hiperglucemia (> 320 mg/dl más de 20 minutos), sensor caducado, ingesta de CH de emergencia, batería del Diabeloop < 5%, entre otras.

3.4.3. EVIDENCIA CIENTÍFICA.

La viabilidad y seguridad de una primera versión del sistema se evalúa en 2014 en el estudio WP6.0, consistiendo en un estudio piloto hospitalario con 12 pacientes ante un desafío de comida mixta, con 5 horas de estudio (Quemerais *et al.*). El brazo de control consistió en la terapia estándar, mientras que en el brazo de intervención se evaluó el algoritmo híbrido en desarrollo, con bolos prandiales del 75% o 50% del correspondiente a la ingesta en función de las habilidades para el conteo de hidratos del paciente, en una primera aproximación a la inclusión posterior del conteo semicuantitativo de carbohidratos. En dicho estudio se consiguieron prestaciones similares a la terapia estándar, poniendo de relevancia aspectos del algoritmo que se fueron refinando. En el estudio WP6.2 (Hanaire *et al.*) se desafió al sistema ante cenas gastronómicas y ejercicio sostenido, en estudios de 72 horas

en 38 pacientes, demostrando superioridad del sistema frente a la terapia estándar, con mayor tiempo en rango 70-180 mg/dl durante el día (del 64,1% al 79,4%), menor tiempo en hiperglucemia (del 31,9% al 17,9%), y sin incremento de hipoglucemia.

En 2018 se realiza el primer estudio ambulatorio (Hanaire *et al.*), tratándose de un estudio piloto de 3 semanas, con 8 pacientes, donde se evalúa la personalización de los ajustes del sistema y la herramienta de monitorización remota, consiguiendo un tiempo en rango 70-180 mg/dl del 70,2% [67,5; 76,9], y un tiempo en hipoglucemia < 70 mg/dl del 2,9% [2,1; 3,4]. Dicho estudio fue un requerimiento de la agencia reguladora francesa previo al estudio WP7, que daría lugar al marcado CE del sistema DBLG1®. El estudio WP7 (Benhamou *et al.*, 2019) consistió en un estudio randomizado cruzado con 71 pacientes durante 3 meses, comparando la terapia con sistema integrado bomba-sensor con el sistema de páncreas artificial híbrido. De los 71 pacientes, 63 completaron ambos brazos del estudio. Se demostró el mejor comportamiento del sistema DBLG1®, con un incremento del tiempo en rango 70-180 mg/dl del 9,2% (de 59,4% a 68,5%) y una reducción del tiempo en hipoglucemia por debajo de 70 mg/dl a la mitad (de 4,3% a 2%), con un uso del modo *loop* del 83,8%. Hay que destacar que el estudio se inició con la bomba parche de CellNovo, que fue sustituida por la bomba parche de Kaleido tras detectar un fallo en un sensor de seguridad de la primera. En este estudio se empleó el Dexcom G5®. En Benhamou *et al.*, 2018, se evalúa el sistema, con la bomba Kaleido y el Dexcom G6®, durante 6 meses de vida libre en 25 pacientes, después de una semana de *run-in* con su bomba habitual. Se reporta un descenso del HbA1c tras 6 meses

del 7,9% al 7,1%, un incremento del tiempo en rango 70-180 mg/dl del 53% al 69,7%, y un descenso del tiempo en hipoglucemia < 70 mg/dl del 2,4% al 1,3%, sin efectos adversos serios reportados. Cabe señalar que el sistema DBLG1® comercializado integra la bomba de Roche Accu-Check® Insight, en lugar de la bomba Kaleido empleada en estos estudios.

INDICACIONES DE LOS SISTEMAS DE ASA CERRADA 4

Los sistemas de infusión automatizada de insulina o sistemas de asa cerrada son una alternativa para todas aquellas personas con diabetes tipo 1 que tienen posibilidad de mejorar el control de la enfermedad, ya sea en la consecución de los distintos objetivos de control metabólico como en la calidad de vida, incluyendo, entre otros, aspectos como el descanso nocturno, sobrecarga relativa a la enfermedad o miedo a la hipoglucemia. Las recomendaciones actuales para su uso se basan en el perfil de personas con diabetes incluidas en los estudios clínicos, así como en la experiencia de los profesionales de la salud en vida real. No obstante, el rápido desarrollo de estos sistemas de infusión de insulina, incluyendo la simplificación progresiva para su uso, hace que las indicaciones para su utilización sean previsiblemente ampliables en los próximos años.

Las personas con diabetes candidatas a esta modalidad de tratamiento deben ser correctamente informadas respecto a las nuevas demandas relativas a la utilización de estos sistemas. Dentro de ellas se incluyen:

1. Capacidad para el uso de la tecnología.
2. Necesidad de atender a las alarmas del sistema para conseguir los objetivos propuestos.
3. Necesidad de cambio frecuente y con una periodicidad determinada de los elementos del sistema (infusión subcutánea continua de insulina y monitorización continua de glucosa).

4. Repercusión del uso de dos dispositivos, la bomba y el sensor, sobre la imagen corporal.

5. Responsabilidad de la persona con diabetes respecto al uso del sistema, siendo su intervención fundamental para una mayor optimización de la terapia.

6. Necesidad de al menos 4-6 semanas para valorar una progresiva adaptación a vivir con los componentes del sistema y para la optimización de los algoritmos de control y los parámetros modificables del nuevo sistema.

Dentro de las indicaciones clínicas que se pueden considerar para el uso de un sistema automatizado de insulina se incluyen:

1. Ausencia de consecución de cualquiera de los objetivos de control metabólico establecido por las guías de práctica clínica de las sociedades científicas internacionales para el cuidado de la diabetes (Asociación Americana para el estudio de la Diabetes 2021), Consenso Internacional en Tiempo en Rango (Battelino *et al.*), Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y del Adolescente (ISPAD) (DiMeglio *et al.*). Dentro de ellos se incluyen, pero no son exclusivos, los siguientes:

a. HbA1c < 7%.

b. Tiempo en rango 70-180 mg/dl > 70%.

c. Tiempo en hipoglucemia (< 70 mg/dl) < 4%.

d. Tiempo en hiperglucemia grado 2 (> 250 mg/dl) < 5%.

2. Presencia de hipoglucemia problemática (hipoglucemias severas inesperadas, hipoglucemias desapercibidas, exceso de hipoglucemias establecidas a nivel individual)

3. Calidad de vida interferida negativamente por las demandas diarias del cuidado de la diabetes con otros métodos de tratamiento.

4. Sobrecarga mental elevada secundaria a la diabetes.
5. Calidad de vida interferida por consecuencias del efecto de la enfermedad en la integración social o profesional.
6. Insuficiente grado de control metabólico previo al embarazo (HbA1c > 6,5%).
7. Dificultad para realizar deporte con un adecuado control metabólico durante el mismo.

Las indicaciones de esta tecnología en edad pediátrica serían superponibles a las de la edad adulta, incluso se debe aplicar con una mayor urgencia si cabe. Esto se justifica por la elevada variabilidad de la diabetes en niños, las consecuencias psicológicas asociadas en niños, padres o cuidadores, el control a menudo subóptimo y el riesgo aumentado de complicaciones a largo plazo, considerando el largo tiempo de evolución de la enfermedad en esta población (Tubiana-Rufi *et al.*).

Dentro de los prerequisites necesarios para el uso de los sistemas automatizados de insulina disponibles en el año 2021, se incluyen los siguientes:

- Diabetes tipo 1 o diabetes tipo LADA (Latent Autoimmune Diabetes of the Adult).
- Edad ≥ 6 años (sistema t: Slim X2™ con control-IQ™), ≥ 7 años (sistemas Minimed™ 670G y 780G), ≥ 18 años (Diabeloop®).
- Necesidades totales de insulina > 8 unidades diarias (sistemas Minimed™ 670G y 780G y Diabeloop®), > 10 unidades diarias (sistema t: Slim X2™ con control-IQ™).
- En sistema Tandem t: Slim X2™ con control-IQ™, peso > 25 Kg.
- Elevado grado de compromiso de los usuarios para atender a

las demandas iniciales y de educación diabetológica continuada que supone la utilización de un sistema de insulina de asa cerrada.

- Nivel de competencia adecuado para la gestión de las comidas, incluyendo la anticipación de estas al sistema, así como el cálculo aproximado de los gramos de carbohidratos a ingerir.

Existen además situaciones clínicas que exigen especial precaución (Gibbons *et al.*), incluyendo:

- Presencia de retinopatía preproliferativa o proliferativa, por el riesgo de la rápida mejora en el control glucémico y empeoramiento de la visión a corto plazo.

- Posibilidad del desarrollo de neuropatía diabética sensitiva y/o autonómica, localizada o difusa, inducida por una rápida normalización de los niveles de glucemia.

Las contraindicaciones de uso de los sistemas de asa cerrada serían las siguientes:

- Incapacidad técnica para manejar un sistema automatizado de insulina.

- Falta de aceptación de la repercusión en la imagen corporal o el impacto psicológico de llevar un sistema automatizado de insulina.

- Adherencia insuficiente previa a la monitorización y cuidados de la diabetes, incluyendo los controles rutinarios analíticos y de valoración clínica en consulta externa.

- En el momento actual:

Niños menores de 6 años, grupo etario en el que se están desarrollando los correspondientes ensayos clínicos y modificaciones de los algoritmos para la aprobación de los sistemas automatizados.

Embarazo, dada la ausencia actual de un sistema automatizado de insulina aprobado por las agencias reguladoras.

La educación terapéutica es fundamental para obtener un buen resultado del uso de la tecnología en el tratamiento de la diabetes. Se define como un proceso continuo y parte integral de la atención centrada en la persona mediante el que se facilitan conocimientos, habilidades y aptitudes, fomentando su capacidad de autogestión del tratamiento con el fin de facilitar la adherencia al tratamiento para mejorar resultados clínicos, el estado de salud y la calidad de vida.

El programa estructurado de educación terapéutica debe cumplir estándares de calidad: debe planificarse en coherencia con los objetivos, ser flexible en los contenidos, que se facilitarán de manera progresiva, estar basado en evidencia científica y encontrarse disponible por escrito. La guía de Programas Estructurados de Educación Terapéutica de la Sociedad Española de Diabetes ofrece más información sobre cómo desarrollar un programa estructurado de educación terapéutica.

Planificar el programa requiere contemplar la estructura, el proceso y la evaluación de resultados.

Estructura

Se debe definir el perfil de la población a la que va dirigido y los recursos disponibles:

-Recursos materiales: instalaciones, número de sesiones y de participantes por sesión, horarios y duración, técnicas y materiales educativos e instrumentos para la evaluación. Condición indispensable: Centro Sanitario con Unidad que disponga de Programa Estructurado de Educación Terapéutica.

-Recursos humanos: número y formación en educación terapéutica de los profesionales responsables que deberán estar entrenados en el uso de esta tecnología y trabajar en un equipo interdisciplinar.

-Recursos financieros: presupuesto.

Proceso

Comprende los servicios que presta el programa estructurado de educación terapéutica. Se puede clasificar en 4 fases: 1) valoración inicial; 2) intervención educativa; 3) seguimiento; 4) evaluación y alta del programa.

El proceso educativo se inicia con la VALORACIÓN INICIAL de las necesidades clínico-educativas de la persona y posterior pacto de objetivos con el paciente y/o familia. Los pacientes deben estar dispuestos a utilizar el dispositivo tecnológico elegido entre 90-100% del tiempo, ser receptivos a realizar ajustes terapéuticos y comprometerse a seguir un programa estructurado de educación terapéutica específico.

Objetivos específicos de aprendizaje:

-Identificar los diferentes componentes del sistema.

-Conocer las bases del tratamiento con sistemas de infusión continua subcutánea de insulina, para conocer la actuación si el

sistema pasa a modo manual: línea basal y bolos preprandiales, cálculo del factor de sensibilidad a la insulina y de la relación entre insulina/hidratos de carbono, uso de basal temporal.

- Identificar las bases del tratamiento con monitorización continua de glucosa: diferencia entre glucemia capilar y glucosa intersticial, flechas de tendencia y calibración, si el sistema lo precisa.

- Saber las bases del tratamiento con sistema de asa cerrada.

- Adquirir habilidades necesarias para iniciar infusión subcutánea continua de insulina: recambio del set de infusión, zonas de inserción, prevención de lipodistrofias.

- Adquirir habilidades necesarias para iniciar monitorización continua de glucosa: recambio del sensor, zonas de inserción, calibraciones. Emparejar el transmisor con el infusor. Activar el modo automático.

- Modificar el objetivo de control de glucosa adaptado a las actividades de la vida cotidiana (viajes, situaciones especiales, días de enfermedad intercurrente...).

- Actuar ante actividad física/deporte.

- Gestionar alarmas.

- Manejar complicaciones agudas: hipoglucemia e hiperglucemia con/sin presencia de cetonuria/cetonemia.

- Desconectar del dispositivo de manera adecuada utilizando la pauta alternativa con múltiples dosis de insulina.

- Descargar en la plataforma correspondiente a su dispositivo e interpretar los informes y realizar ajustes si fuera necesario.

La INTERVENCIÓN EDUCATIVA se realiza según la metodología que defina: sesiones individuales, grupales o combinación de ambas, técnicas educativas y material de soporte.

Es preciso definir el contenido y las actividades de las sesiones. A continuación, se plantean dos propuestas de programa estructurado de educación terapéutica impartido en sesiones grupales semanales de 2-3 horas por sesión y participación de 4 pacientes por sesión:

A. No usuario previo de infusión subcutánea continua de insulina o sistema integrado bomba-sensor (se considerará no usuario previo también a aquellas personas que utilicen monitorización flash de glucosa y monitorización continua de glucosa con múltiples dosis de insulina):

1ª SESIÓN: Contaje de hidratos de carbono (cabe recordar que estos dispositivos utilizan valores de hidratos de carbono en gramos), conceptos de relación insulina/hidratos de carbono, índice glucémico y factor de sensibilidad a la insulina. Resolución de complicaciones agudas: hipoglucemia e hiperglucemia (sin y con presencia cuerpos cetónicos).

2ª SESIÓN: Generalidades del tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina y monitorización continua de glucosa: línea/s basal/es, glucemia capilar vs. glucosa intersticial, flechas de tendencia, calibraciones, cuándo comprobar con glucemia capilar. Resolver dudas (en todas las sesiones).

3ª SESIÓN: Conocer los componentes de ambos sistemas: catéter, reservorio y tubo, sensor, transmisor, gestor de datos. Realizar su colocación. Programación teórica del dispositivo. Activación de alarmas.

4ª SESIÓN: Inicio del tratamiento en modo manual. Diferencias en la administración de insulina con infusión subcutánea continua de insulina vs. sistema de asa cerrada. Explicar cómo registrarse y descargar en las plataformas de datos.

5ª SESIÓN (al 3º día): Recambio del primer catéter. Revisión de la descarga de datos. Valorar posibles lesiones cutáneas y soluciones.

6ª SESIÓN (coincidiendo con el recambio del primer sensor): Repaso de conceptos. Inicio de modo automático. Cómo actuar si el sistema sale a modo manual.

7ª SESIÓN: Introducción al análisis de informes de descarga y planteamiento de los cambios en la configuración si fuera necesario.

8ª SESIÓN: Actividad física/deporte y sistema de asa cerrada. Actuación en situaciones especiales. Adaptar el objetivo control y otras opciones avanzadas en cada sistema. Explicar los diferentes informes y plantear cambios en la configuración si fuera necesario.

B. Usuario previo de infusión subcutánea continua de insulina o sistema integrado bomba-sensor:

1ª SESIÓN: Conocer el nuevo infusor, transferencia de datos. Repaso del contaje de hidratos de carbono en gramos y de conceptos de terapia de infusión subcutánea continua de insulina y monitorización continua de glucosa. Preparar el equipo de infusión y conectar. Insertar el sensor nuevo, enlazar con el infusor. Activación de las alarmas. Inicio en modo manual. Repaso de complicaciones agudas.

2ª SESIÓN: Activar el modo automático, cambio de sensor, resolver dudas, valorar la descarga y realizar ajustes en caso necesario. Actividad física/deporte. Actuación en días especiales. Adaptar objetivo control y otras opciones avanzadas en cada sistema.

3ª SESION: Repaso de conceptos, soporte, ajustes. Análisis e interpretación de informes.

La fase de SEGUIMIENTO comprendería al menos 2 sesiones, al mes y a los 3 meses, de 30-60 minutos de duración en modo presencial o telemático previa valoración de los recursos y las capacidades del paciente. Se adaptarán al ritmo de aprendizaje y disponibilidad del paciente y del equipo.

Es importante facilitar información de contacto con el equipo de salud (teléfono, portal de salud, etc.), al paciente/familia y de la empresa que distribuye el dispositivo para consulta de problemas técnicos.

Evaluación de resultados

Se evaluarán los resultados del paciente y del programa estructurado de educación terapéutica. Es aconsejable utilizar instrumentos validados.

Resultados del paciente

1. Resultados clínicos:

- HbA1c.
- Tiempo en rango, tiempo por debajo de rango, tiempo por encima de rango.
- Mediciones de glucosa.
- Presencia de hipoglucemias inadvertidas.
- Hipoglucemias graves.
- Alergias y/o hipersensibilidad cutánea al adhesivo y/o al sensor;
- Tiempo de uso en modo automático/modo manual y de monitorización continua de glucosa.

2. Resultados educativos, según los objetivos educativos pactados, mediante entrevista estructurada y observación. El paciente y/o familia debe ser capaz de:

- Identificar los diferentes componentes del sistema. Cuestionario *ad hoc*.

- Explicar las bases del tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina, monitorización continua de glucosa y con sistema de asa cerrada.

- Realizar técnicas de inserción del sensor y del catéter de manera adecuada: sitio de inserción, vinculación del transmisor y activación del modo automático, cuidados básicos de la piel.

- Actuar frente a complicaciones agudas (hipo/hiperglucemia) y comprobar glucemia capilar cuando sea necesario.

- Adaptar el tratamiento a la actividad física/deporte.

- Interpretar la información observada en la pantalla del dispositivo, como flechas de tendencia, y utilizarla de manera adecuada.

- Tomar decisiones correctas en los ajustes de pauta de tratamiento.

- Realizar la descarga de datos en la plataforma correspondiente.

- Analizar la descarga de datos, identificando patrones de tendencia.

- Demostrar adherencia al tratamiento. Adultos: escala SCI-R (*Diabetes Self-Care Inventory-Revised version questionnaire*); Pediatría: escala DMQ (*Diabetes Management Questionnaire*; en proceso de validación).

- Mejorar/mantener la calidad de vida. Adultos: Cuestionarios SF-36, SF-12 y DQoL (*Diabetes Quality of Life*); Pediatría: escalas Kindl y PedsQL (*Pediatrics Diabetes Quality of Life*).

- Evaluar la satisfacción del paciente y/o su familia. Cuestionario *ad hoc*.

-Incrementar la percepción de hipoglucemias. Cuestionario de Clarke.

-Disminuir el miedo a la hipoglucemia. Cuestionario HFS-II (*Hypoglycemia Fear Survey II*).

-Mantener/mejorar bienestar emocional. Escala PAID.

Resultados del Programa

Se deberían evaluar los resultados de su estructura y de su proceso.

El porcentaje de pacientes que han:

-Iniciado, finalizado y abandonado el programa estructurado de educación terapéutica.

-Asistido a las sesiones individuales y grupales.

-Participado en las actividades.

-Logrado adecuadamente cada uno de los objetivos pactados.

Asimismo, se deben evaluar los siguientes:

-Número de programas estructurados de educación terapéutica impartidos al año.

-Número de aulas acondicionadas y de profesionales dedicados a implementarlos.

-Disponibilidad de material educativo adaptado.

-Valoración de dicho material, estructura y proceso del programa estructurado de educación terapéutica, por parte del paciente y/o familia y del profesional. Investigación cualitativa y/o escala Likert.

Alta del Programa Estructurado de Educación Terapéutica

El alta del programa se efectúa tras la consecución de objetivos y evaluación de resultados. Se realiza informe clínico-educativo registrándolo en la historia clínica del paciente.

Además de los sistemas descritos en el capítulo 3, actualmente disponibles en España, existen muchos otros sistemas bien ya comercializados, aunque fuera de España, o en desarrollo por la industria, que irán apareciendo en los próximos años. A continuación se describen brevemente los sistemas más relevantes.

El sistema desarrollado por la Universidad de Cambridge, el CamAPS/FX, se ha llevado a cabo por CamDiab Ltd (www.camdiab.com, Cambridge, Reino Unido) y aprobado para su uso en el Reino Unido y la UE. Es el resultado de una larga trayectoria de investigación pionera por el equipo del Dr. Roman Hovorka. El algoritmo se ejecuta en un teléfono inteligente con sistema operativo Android y es un controlador basado en un modelo de control predictivo (MPC) que adapta el tratamiento a un objetivo predefinido y que se basa en la información obtenida por el sensor de glucosa Dexcom G6® y los sistemas de infusión continua de insulina subcutánea Dana Diabecare RS y DANA-i. Es el único sistema a día de hoy comercializado en forma de app. El tiempo en rango entre 70-180 mg/dl reportado en los diferentes ensayos clínicos publicados fue del 76% en adultos y entre 65-68% en adultos y niños con mal control glucémico previo, reportando en ambos casos valores inferiores al 1% de tiempo < 50 mg/dl. Este es el único sistema aprobado actualmente para su uso durante la gestación. El sistema completo puede enviar datos automáticamente a la nube

y a una plataforma externa. El objetivo de glucosa considerado habitualmente es de 105 mg/dl, pero se puede personalizar entre 80-200 mg/dl con un objetivo opcional establecido para el ejercicio. Tanto la bomba como el sensor son impermeables y solo hay compatibilidad con insulinas de acción rápida.

El sistema Omnipod 5 (Insulet, Billerica, MA, USA) utiliza también un algoritmo MPC. El sistema de infusión de insulina o bomba de insulina es el sistema Omnipod (*patch pump* o bomba parche sin cable) que tiene un uso de tres días y que se comunica con el sensor Dexcom G6® a la vez que permite a los usuarios controlar el sistema directamente desde su teléfono móvil. La seguridad y eficacia del sistema Omnipod 5 ha sido evaluada recientemente en un estudio pivotal (Brown *et al.*, 2021) con 235 participantes (111 niños y 124 adultos). Se trata de un estudio de un brazo único donde se compara el uso del sistema durante 3 meses con un periodo previo de 2 semanas con terapia estándar (con uso de monitor continuo de glucosa en modo ciego si dicha terapia estándar no incluía monitor). Se demuestra una reducción del HbA1c tanto en niños como adultos (-0,71% y -0,38%, respectivamente), así como una mejora del tiempo en rango (del 15,6% ± 11,5% en niños y 9,3% ± 11,8% en adultos). Dicha mejora se obtuvo en pocos días de uso. En niños, en los días 1-3 se obtuvo un 62,6% de tiempo en rango 70-180 mg/dl, subiendo al 68% en los días 4-6. En adultos, se obtuvo un 73,5% de tiempo en rango 70-180 mg/dl en los días 1-3. Sólo en el caso de adultos se mejoró también el tiempo en hipoglucemia < 70 mg/dl (del 2% al 1,09%), manteniéndose igual en los niños. El sistema Omnipod 5 permite personalizar el objetivo glucémico de 110 mg/dl a 150 mg/dl,

pudiendo variar a lo largo del día. Durante el estudio, el 61% de personas-día en el caso de niños y el 80% en el caso de adultos eligieron un objetivo de 110 mg/dl. También se está evaluando el uso del sistema de páncreas artificial híbrido iLet con infusión únicamente de insulina que comprende el sistema iLet BionicPancreas y el sensor Dexcom G6® (Beta Bionics, Boston, MA, USA). Otro sistema en desarrollo es el de Lilly, que ha licenciado tecnología de McGill University, basada en control MPC.

Cabe señalar que el sistema iLet es un sistema bihormonal (infunde insulina y glucagón, añadiendo la capacidad de acción contrarreguladora), aunque posteriormente ha sido estudiado en su función como sistema unihormonal. Añadir glucagón como segunda hormona a un sistema de páncreas artificial puede conferir una protección adicional contra el evento adverso más peligroso y frecuente de cualquier tipo de tratamiento con insulina: la hipoglucemia. En una reciente revisión de resultados, comparando los sistemas bihormonales con los unihormonales (Peters *et al.*), se concluye que los sistemas unihormonales son suficientes para un buen control nocturno, mientras que los sistemas bihormonales se muestran superiores en la reducción de hipoglucemia en general y durante ejercicio. Sin embargo, los beneficios en el control postprandial no están claros.

En El Youssef *et al.*, 2014, se demuestra que un exceso de insulina en plasma reduce la efectividad de microbolos de glucagón, lo cual no soporta el diseño de sistemas con una mayor agresividad de la infusión de insulina considerando la disponibilidad de glucagón para compensar el incremento del riesgo de hipoglucemia.

De hecho, fisiológicamente existe coordinación entre la secreción de insulina y glucagón (Jain *et al.*). También se ha demostrado que una dieta baja en hidratos, muy popular actualmente, puede afectar a la respuesta de glucagón, con un 50% de reducción en el incremento de glucosa y una reducción de la sensibilidad al glucagón después de un bolo de 100 μ g para tratar hipoglucemia moderada comparando dietas iso-calóricas bajas en hidratos (< 100 gramos de hidratos de carbono/día) y altas en hidratos (> 250 gramos de hidratos de carbono/día) (Ranjan *et al.*). Adicionalmente, los sistemas de páncreas artificial bihormonales son más complejos, requieren dos módulos de infusión separados y aún no se ha aprobado una preparación estable de glucagón a temperatura ambiente para la administración a largo plazo.

Hay algunos ejemplos de sistemas de bihormonales, como el iLet, aunque actualmente ninguno está disponible comercialmente. El sistema iLet se evaluó durante 11 días en 43 pacientes adultos en un entorno de uso domiciliario sin restricciones en comparación con el tratamiento habitual (terapia convencional o con un sistema de bomba-sensor) en un estudio aleatorizado cruzado. Una de las curiosidades principales es que este sistema se inicia únicamente incluyendo el peso corporal del paciente. Además, como otra peculiaridad, los anuncios de comidas son opcionales sin necesidad de incluir un conteo de carbohidratos cuantitativo estricto. Durante ese trabajo, el uso del sistema se asoció con un aumento de tiempo en rango, una reducción del tiempo de hipoglucemia y una reducción de la necesidad de carbohidratos orales para tratar episodios de hipoglucemia. No hubo eventos adversos graves durante el estudio, aunque con el uso de la escala

analógica visual, las náuseas fueron mayores durante el periodo de uso del sistema bihormonal. Un estudio ambulatorio comparó el sistema bihormonal con el sistema unihormonal sólo con insulina en 23 adultos con diabetes tipo 1 durante 60 horas (día y noche) y no mostró diferencias en tiempo en rango 70-180 mg/dl o en el tiempo < 70 mg/dl. Ya se ha realizado un estudio de viabilidad para evaluar la función de la configuración bihormonal del páncreas biónico iLet que libera dasiglucagón en comparación con la configuración de solo insulina del páncreas biónico iLet en un estudio de uso domiciliario en adultos con diabetes tipo 1 (NCT03840278 Clinicaltrials.gov). Aún no se ha demostrado de forma concluyente la superioridad del enfoque de doble hormona sobre un enfoque de páncreas artificial solo con insulina.

Por último, cabe mencionar los sistemas de páncreas artificial de código abierto que han sido desarrollados por la comunidad *Do It Yourself (DIY)*, incluidas personas con diabetes, como OpenAPS, AndroidAPS y Loop. Estos sistemas están disponibles para que las personas los monten por su cuenta. Sin embargo, no están todavía regulados, lo que impone serias limitaciones. Aunque su seguridad y eficacia no se han evaluado sistemáticamente, los datos sugieren que se logran tiempos en rangos similares a los obtenidos con otros dispositivos en cohortes de participantes seleccionados. Actualmente, la organización TIDEPOOL está trabajando en someter a la FDA una versión del sistema Loop.

A pesar de que la automatización en la administración de insulina ha iniciado el proceso para convertirse en una realidad en nuestra práctica clínica rutinaria, aunque sólo para determinados pacientes y en determinados centros todavía, los sistemas de páncreas artificial híbridos comercializados hasta el momento están aún lejos de ser una herramienta de control totalmente optimizada y automática.

Además, vivir con diabetes tipo 1 tiene unas peculiaridades que la diferencian de otras enfermedades crónicas y que hacen particularmente especial el uso de estos dispositivos tecnológicos. A diferencia de casi cualquier otra afectación crónica, existe un requisito absoluto para el tratamiento de la diabetes tipo 1 que es la administración de insulina, que condiciona incluso la supervivencia de estas personas. Esto significa que cualquier sistema de páncreas artificial debe poder funcionar constantemente mientras se lleva junto al cuerpo y está sujeto a las tensiones provocadas por el movimiento, la temperatura, el impacto, el agua y otros factores ambientales. Estas desafiantes condiciones limitan la forma y función del diseño de cualquier dispositivo que se preste a ser comercializado. Abordar con éxito estos requisitos únicos para permitir que las personas con diabetes tipo 1 extraigan el máximo valor de estos sistemas es fundamental para su adopción y eficacia en el mundo real, pero es un desafío claro. El co-diseño de estos dispositivos y la participación de personas con

diabetes en la evaluación de estos es fundamental para mejorar el uso de los sistemas de páncreas artificial en el mundo real, especialmente para aquellos que pueden tener una mayor necesidad.

Además, estos sistemas deben ser inclusivos y accesibles. Inclusivos para adultos y niños con niveles variables de aritmética y lenguaje, y accesibles para personas con discapacidad permanente que puede incluir discapacidad visual por retinopatía, destreza limitada por diferentes artropatías o discapacidad no relacionada con la diabetes; y para personas con discapacidad transitoria relacionada con la aparición de complicaciones agudas (hipoglucemia o hiperglucemia) o enfermedades intercurrentes que puedan aparecer en el transcurso de la vida.

Hay que remarcar que la implementación del uso de sistemas de páncreas artificial va a requerir un replanteamiento del modelo asistencial a las personas con diabetes, cambios profundos en los programas de educación terapéutica y soporte, y apoyo no sólo de los profesionales implicados sino también de los usuarios y sus familias. Los datos actuales sugieren que la carga de la educación inicial puede ser mayor, con una menor necesidad subsiguiente de información. Sin embargo, lo más importante es que las personas con diabetes tipo 1 y sus cuidadores deben seguir siendo capaces de autogestionar de forma segura su enfermedad sin el dispositivo de páncreas artificial, en caso de que se produzca un fallo en cualquiera de sus componentes (sensor de glucosa, infusor de insulina o algoritmo de control). Los nuevos sistemas han de ser capaces de detectar fallos en el sistema y los equipos han de diseñar circuitos para brindar el mejor

apoyo y educación en estas situaciones y con ello garantizar que se mantienen las habilidades de autogestión en la enfermedad.

Todavía hay mucho camino por recorrer para mejorar la usabilidad y la carga en la toma de decisiones asociada al uso de estos sistemas. Parte del desarrollo futuro va dirigido, precisamente, a simplificar, o eliminar, la carga de trabajo vinculada al cálculo de carbohidratos, ajuste de ratios insulina/carbohidratos, administración de bolos de comida, simplificación en la detección y manejo ante diferentes tipos de actividad física, etc. En este sentido, se está trabajando para mejorar los algoritmos y permitir la gestión automática de las comidas y el ejercicio sin previo aviso al sistema. En lo que respecta a las comidas, diversos grupos están trabajando en sistemas de detección automática de ingestas a partir del análisis de la señal del monitor continuo de glucosa y la estimación del flujo de aparición de glucosa debida la ingesta (perturbación). Se trata de un problema complejo en el que, por una parte, es precisa una detección suficientemente rápida para poder corregir a tiempo y, por otra, con mucha confianza de que no se trata de un falso positivo, ya que administrar insulina en ese caso provocaría riesgo de hipoglucemia. Los algoritmos diseñados actualmente permiten detectar una ingesta entre 30 y 40 minutos después, aunque hace falta validación clínica de dichos algoritmos. En lo que se refiere al ejercicio, se dispone de wearables que permiten medir una serie de señales fisiológicas como la frecuencia cardíaca, respuesta galvánica de la piel y señales de acelerómetros y giroscopios, entre otras. La dificultad estriba en la complejidad de la fisiología del ejercicio, siendo unas señales más relevantes que otras en función de tipo de ejercicio. Por otra parte, considerando que un wearable permite detectar a la perfección el inicio de ejercicio, la ac-

ción más agresiva que un sistema unihormonal puede hacer es apagar inmediatamente la bomba, que se demuestra insuficiente para evitar la hipoglucemia a no ser que la glucemia de partida sea alta y haya poca insulina a bordo. Sistemas que incorporan recomendación automática de hidratos, como el de Diabeloop DBLG1® y otros en investigación, pueden ser útiles en este caso, o bien los sistemas bihormonales anteriormente citados.

También existen otras muchas características técnicas que necesariamente van a tener que optimizarse para tener un impacto en la portabilidad, usabilidad y calidad de vida de las personas con diabetes que utilicen estos dispositivos. Por ejemplo, son necesarias mejoras para maximizar el uso del modo automático, la conectividad inalámbrica, la precisión de los sensores; también es necesaria la desaparición de la calibración de los sensores, una reducción del tamaño de los dispositivos, conseguir un mayor tiempo de uso del sensor, mejoras dirigidas a detectar y resolver problemas de software, interoperabilidad de los sistemas, mejores plataformas de gestión de datos y otras características.

Hay que tener en cuenta que la aceptación de un sistema de este tipo por parte de los usuarios se basa más en los aspectos de usabilidad, portabilidad y conveniencia que en el desempeño y resultados clínicos de un algoritmo de control particular.

Si bien se respalda la reducción de la carga de autogestión, una mayor automatización sería particularmente importante para las personas con barreras para la gestión manual, que pueden incluir discapacidad visual, limitaciones de destreza y barreras psicológi-

cas para la adherencia a la terapia. Estos aspectos irían especialmente dirigidos a mejorar la equidad y el acceso a estos dispositivos para cualquier tipo de persona.

Por otro lado, la introducción de nuevos análogos de insulinas de acción ultrarrápida con la necesaria modificación de los algoritmos también podría contribuir a mejorar la minimización de las excursiones hiperglucémicas postprandiales y a conseguir correcciones en un menor tiempo, así como los sistemas que co-administran insulina y pramlintida, ralentizando el efecto de la ingesta y, por tanto, haciendo el problema de control más fácil. Finalmente, la introducción de algoritmos de inteligencia artificial también puede contribuir a optimizar la glucosa en personas con enfermedades agudas y críticas, en el paciente hospitalizado y durante la cirugía. Todos estos aspectos constituyen nuevos retos para el desarrollo de controladores más adaptados y personalizados a cada uno de los pacientes y de las situaciones.

Además, hay que remarcar que la evidencia publicada hasta el momento no reporta datos de eficacia y seguridad en las personas con diabetes con peor control glucémico, mayor variabilidad, peor adherencia al tratamiento, etc. El desafío que supone pensar en las mejoras necesarias destinadas a los individuos con un control glucémico más complejo va a requerir mejoras en la usabilidad, implementación, educación terapéutica y también métricas optimizadas para informar de estas mejoras. Los primeros sistemas de páncreas artificial híbrido no son el final del desarrollo clínico de estos dispositivos sino el primer paso para aprender cómo automatizar la administración de insulina de forma óptima, eficaz, accesible y con equidad.

ANEXO. COMPARATIVA DE LOS SISTEMAS DE ASA CERRADA COMERCIALES 8



Figura 15. Sistemas de asa cerrada comerciales. De izquierda a derecha: Sistema MiniMed 670G™, sistema MiniMed780G, sistema Tandem t:slim X2™ con Control-IQ™, Sistema DBLG®.

Tabla 8. Comparativa de las características principales de los sistemas de asa cerrada comerciales.

	MiniMed™ 670G	MiniMed™ 780G
Sistema de ISCI	MiniMed™ 670G	MiniMed™ 780G®
Sistema de MCG	Guardian™ Sensor 3 con Guardian™ Link 3	Guardian™ Sensor 3 con Guardian™ Link 3
Algoritmo de control	PDI	PDI+lógica difusa
Objetivo de glucosa (basal)	120 mg/dl	100, 110 y 120 mg/dl
Objetivo de glucosa (bolos)	150 mg/dl	120 mg/dl
Bolos de autocorrección	No	Sí
Modos temporales (objetivo de glucosa)	Objetivo temporal (150 mg/dl)	Objetivo temporal (150 mg/dl)
Parámetros configurables	Ratios Duración de insulina activa	Ratios Duración de insulina activa
Parámetros no configurables	Sensibilidad	Sensibilidad
Aprendizaje	Últimos 6 días	Últimos 6 días
Cómputo insulina	Bolos	Bolos
Indicación	> 7 años > 8 U/día, < 250 U/día	> 7 años > 8 U/día, < 250 U/día
Duración del sensor (días)	7	7
Calibraciones	Cada 12 horas (3-4 diarias recomendadas)	Cada 12 horas (3-4 diarias recomendadas)
Indicación de uso no adyuvante	No	No
Conectividad	No	Sí
Causas de salida de modo automático	Infusión máxima o mínima Hiperglucemia prolongada Datos insuficientes del sensor	Infusión máxima o mínima Datos insuficientes del sensor
Inicialización	48 horas, perfil basal	48 horas, perfil basal
Bolos manuales	No	No
Bolos extendidos	No	No

8. ANEXO. COMPARATIVA DE LOS SISTEMAS DE ASA CERRADA COMERCIALES

Tandem t:slim X2™ con Control-IQ™	Diabeloop DBLG1®
Tandem t:slim X2™	Accu-Chek® Insight
Dexcom G6®	Dexcom G6®
MPC	MPC
Rango: 112,5-160 mg/dl	100 a 130 mg/dl
110 mg/dl	100 a 130 mg/dl
Sí	Sí
Modo Ejercicio (140-160 mg/dl) Modo Sueño (112,5-120 mg/dl)	Gestión del ejercicio (+70 mg/dl) Modo Zen (+20 mg/dl [+10 a +40 mg/dl])
Ratios Sensibilidad Basal programada	Basal programada Factor de agresividad
Duración de insulina activa (5 horas)	Sensibilidad, ratios, duración de la insulina activa
No	Corto plazo y largo plazo
Basal y bolos	Basal y bolos
6 años, > 25 kg > 10 U/día	> 18 años > 8 U/día, < 90 U/día
10	10
No	No
Sí	Sí
Sí	Sí
Ausencia de datos del sensor > 20 min	Ausencia de datos del sensor > 30 min Distancia > 2 m del gestor
DTT, peso, perfil basal	DTT, peso, perfil basal, promedio de carbohidratos/comida
Sí	Sí
Sí	Sí

ISCI: infusión continua subcutánea de insulina. MCG: monitorización continua de glucosa. PDI: Proporcional-integral-derivativo. MCP: control predictivo basado en modelo. DTT: dosis total diaria de insulina.

- American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1):S73–S84.
- Amadou C, Franc S, Benhamou PY, Lablanche S, Huneker E, Charpentier G, *et al.*; Diabeloop Consortium. Diabeloop DBLG1 Closed-Loop System Enables Patients with Type 1 Diabetes to Significantly Improve Their Glycemic Control in Real-Life Situations Without Serious Adverse Events: 6-Month Follow-up. *Diabetes Care*. 2021 Mar;44(3):844-846. doi: 10.2337/dc20-1809. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33431420.
- Avari P, Reddy M, Oliver N. Is it possible to constantly and accurately monitor blood sugar levels, in people with Type 1 diabetes, with a discrete device (non-invasive or invasive)? *Diabet Med*. 2020 Apr;37(4):532-544. doi: 10.1111/dme.13942. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30803028.
- Bally L, Thabit H, Kojzar H, Mader JK, Qerimi-Hyseni J, Hartnell S, *et al.* Day-and-night glycaemic control with closed-loop insulin delivery versus conventional insulin pump therapy in free-living adults with well controlled type 1 diabetes: an open-label, randomised, crossover study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Apr;5(4):261-270. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30001-3. Epub 2017 Jan 14. PMID: 28094136; PMCID: PMC5379244.
- Barnard KD, Pinsker JE, Oliver N, Astle A, Dassau E, Kerr D. Future artificial pancreas technology for type 1 diabetes: what do users want? *Diabetes Technol Ther*. 2015 May;17(5):311-5. doi: 10.1089/dia.2014.0316. Epub 2015 Jan 28. PMID: 25629627.
- Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, *et al.* Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019 Aug;42(8):1593-1603. doi: 10.2337/dci19-0028. Epub 2019 Jun 8. PMID: 31177185; PMCID: PMC6973648.

- Beato-Víbora PI, Gallego-Gamero F, Lázaro-Martín L, Romero-Pérez MDM, Arroyo-Díez FJ. Prospective Analysis of the Impact of Commercialized Hybrid Closed-Loop System on Glycemic Control, Glycemic Variability, and Patient-Related Outcomes in Children and Adults: A Focus on Superiority Over Predictive Low-Glucose Suspend Technology. *Diabetes Technol Ther.* 2020 Dec;22(12):912-919. doi: 10.1089/dia.2019.0400. Epub 2020 Aug 28. PMID: 31855446.
- Beato-Víbora PI, Gallego-Gamero F, Ambrojo-López A, Gil-Poch E, Martín-Romero I, Arroyo-Díez FJ. Rapid Improvement in Time in Range After the Implementation of an Advanced Hybrid Closed-Loop System in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2021 Apr 20. doi: 10.1089/dia.2021.0037. Epub ahead of print. PMID: 33784187.
- Beato-Víbora PI, Gallego-Gamero F, Ambrojo-López A, Gil-Poch E, Martín-Romero I, Arroyo-Díez FJ. Amelioration of user experiences and glycaemic outcomes with an Advanced Hybrid Closed Loop System in a real-world clinical setting. *Diabetes Research and Clinical Practice* (en prensa).
- Benhamou PY, Franc S, Reznik Y, Thivolet C, Schaepelynck P, Renard E, *et al.*; DIABELOOP WP7 Trial Investigators. Closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes in real-life conditions: a 12-week multicentre, open-label randomised controlled crossover trial. *Lancet Digit Health.* 2019 May;1(1):e17-e25. doi: 10.1016/S2589-7500(19)30003-2. Epub 2019 May 2. PMID: 33323237.
- Benhamou PY, Huneker E, Franc S, Doron M, Charpentier G; Diabeloop Consortium. Customization of home closed-loop insulin delivery in adult patients with type 1 diabetes, assisted with structured remote monitoring: the pilot WP7 Diabeloop study. *Acta Diabetol.* 2018 Jun;55(6):549-556. doi: 10.1007/s00592-018-1123-1. Epub 2018 Mar 9. PMID: 29520615.
- Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, Buckingham BA, Bode BW, Tamborlane WV, *et al.* Safety of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Patients With Type 1 Diabetes. *JAMA.* 2016 Oct 4;316(13):1407-1408. doi: 10.1001/jama.2016.11708. PMID: 27629148.
- Bergenstal RM, Nimri R, Beck RW, Criego A, Laffel L, Schatz D, *et al.*; FLAIR Study Group. A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet.* 2021 Jan 16;397(10270):208-219. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32514-9. PMID: 33453783.

- Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, *et al.* Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care.* 2019 Mar;42(3):400-405. doi: 10.2337/dc18-1444. Epub 2018 Oct 23. PMID: 30352896; PMCID: PMC6905478.
- Berget C, Messer LH, Vigers T, Frohnert BI, Pyle L, Wadwa RP, *et al.* Six months of hybrid closed loop in the real-world: An evaluation of children and young adults using the 670G system. *Pediatr Diabetes.* 2020 Mar;21(2):310-318. doi: 10.1111/pedi.12962. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31837064; PMCID: PMC7204168.
- Berget C, Thomas SE, Messer LH, Thivener K, Slover RH, Wadwa RP, *et al.* A Clinical Training Program for Hybrid Closed Loop Therapy in a Pediatric Diabetes Clinic. *J Diabetes Sci Technol.* 2020 Mar;14(2):290-296. doi: 10.1177/1932296819835183. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30862242; PMCID: PMC7196862.
- Boughton CK, Hartnell S, Allen JM, Fuchs J, Hovorka R. Training and Support for Hybrid Closed-Loop Therapy. *J Diabetes Sci Technol.* 2020 Sep 11:1932296820955168. doi: 10.1177/1932296820955168. Epub ahead of print. PMID: 32914648.
- Boughton CK, Hartnell S, Thabit H, Poettler T, Herzig D, Wilinska ME, *et al.* Hybrid closed-loop glucose control with faster insulin aspart compared with standard insulin aspart in adults with type 1 diabetes: A double-blind, multicentre, multinational, randomized, crossover study. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Jun;23(6):1389-1396. doi: 10.1111/dom.14355. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33606901.
- Breton MD, Kanapka LG, Beck RW, Ekhlaspour L, Forlenza GP, Cengiz E, *et al*; iDCL Trial Research Group. A Randomized Trial of Closed-Loop Control in Children with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020 Aug 27;383(9):836-845. doi: 10.1056/NEJMoa2004736. PMID: 32846062; PMCID: PMC7920146.
- Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, Lum JW, Buckingham BA, Kudva YC, *et al*; iDCL Trial Research Group. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Oct 31;381(18):1707-1717. doi: 10.1056/NEJMoa1907863. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31618560; PMCID: PMC7076915.
- Brown S, Raghinaru D, Emory E, Kovatchev B. First Look at Control-IQ: A New-Generation Automated Insulin Delivery System. *Diabetes Care.* 2018 Dec;41(12):2634-

2636. doi: 10.2337/dc18-1249. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30305346; PMCID: PMC6245207.

- Brown SA, Forlenza GP, Bode BW, Pinsky JE, Levy CJ, Criego AB, *et al*; Omnipod 5 Research Group. Multicenter Trial of a Tubeless, On-Body Automated Insulin Delivery System With Customizable Glycemic Targets in Pediatric and Adult Participants With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021 Jun 7;dc210172. doi: 10.2337/dc21-0172. Epub ahead of print. PMID: 34099518.
- Carlson A, Bode B, Brazg R, Christiansen MP, Garg SK, Kaiserman K, *et al*. Safety and glycemic outcomes of the MiniMed advanced hybrid closed-loop (AHCL) system in subjects with T1D. *Diabetes* 2020;69 (S1):97-LB.
- Carlson A, Bode B, Christiansen M, Garg SK, Kaiserman K, Kipnes M, *et al*. Glycemic Outcomes and the Importance of Active Insulin Time in the Pivotal Trial of the MiniMed Advanced Hybrid Closed-Loop (AHCL) System. *Diabetologia* 2020;63 (S1): OP 169.
- Cobry EC, Hamburger E, Jaser SS. Impact of the Hybrid Closed-Loop System on Sleep and Quality of Life in Youth with Type 1 Diabetes and Their Parents. *Diabetes Technol Ther*. 2020 Nov;22(11):794-800. doi: 10.1089/dia.2020.0057. Epub 2020 Oct 13. PMID: 32212971; PMCID: PMC7698988.
- Cobry EC, Kanapka LG, Cengiz E, Carria L, Ekhlaspour L, Buckingham BA, *et al*; iDCL Trial Research Group. Health-Related Quality of Life and Treatment Satisfaction in Parents and Children with Type 1 Diabetes Using Closed-Loop Control. *Diabetes Technol Ther*. 2021 Jan 28. doi: 10.1089/dia.2020.0532. Epub ahead of print. PMID: 33404325.
- Collyns OJ, Meier RA, Betts ZL, Chan DSH, Frampton C, Frewen CM, *et al*. Improved Glycemic Outcomes With Medtronic MiniMed Advanced Hybrid Closed-Loop Delivery: Results From a Randomized Crossover Trial Comparing Automated Insulin Delivery With Predictive Low Glucose Suspend in People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021 Apr;44(4):969-975. doi: 10.2337/dc20-2250. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33579715.
- Collyns O, Meier R, Betts Z, Chan D, Frampton C, Frewen CM, *et al*. Improved technology satisfaction and sleep Quality with Medtronic Minimed Advanced Hybrid Closed-Looped delivery compared with predictive low glucose suspend in people with type 1 in a randomised crossover trial. *Diabetes* 2020;69 (1):979-P.

- DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ*. 2002 Oct 5;325(7367):746. doi: 10.1136/bmj.325.7367.746. PMID: 12364302; PMCID: PMC128375.
- Da Silva J, Bosi E, Jendle J, Arrieta A, Castaneda J, Grossman B, *et al.* Real-world performance of the MiniMed™ 670G system in Europe. *Diabetes Obes Metab*. 2021 May 7. doi: 10.1111/dom.14424. Epub ahead of print. PMID: 33961340.
- De Bock M, Dart J, Hancock M, Smith G, Davis EA, Jones TW. Performance of Medtronic Hybrid Closed-Loop Iterations: Results from a Randomized Trial in Adolescents with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2018 Oct;20(10):693-697. doi: 10.1089/dia.2018.0161. Epub 2018 Sep 11. PMID: 30204486.
- DeJournett L, DeJournett J. In Silico Testing of an Artificial-Intelligence-Based Artificial Pancreas Designed for Use in the Intensive Care Unit Setting. *J Diabetes Sci Technol*. 2016 Nov 1;10(6):1360-1371. doi: 10.1177/1932296816653967. PMID: 27301982; PMCID: PMC5094333.
- Desir C, Lachal S, Franco C. Closed-loop blood glucose control system and methods. European Patent Application EP3438986A1, European Patent Office. 2019.
- Desrochers HR, Schultz AT, Laffel LM. Use of Diabetes Technology in Children: Role of Structured Education for Young People with Diabetes and Families. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020 Mar;49(1):19-35. doi: 10.1016/j.ecl.2019.11.001. PMID: 31980118; PMCID: PMC7140592.
- DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27:105-114. doi: 10.1111/pedi.12737. PMID: 30058221.
- Dovc K, Boughton C, Tauschmann M, Thabit H, Bally L, Allen JM, *et al.*; APCam11, AP@Home, and KidsAP Consortia. Young Children Have Higher Variability of Insulin Requirements: Observations During Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery. *Diabetes Care*. 2019 Jul;42(7):1344-1347. doi: 10.2337/dc18-2625. Epub 2019 May 21. PMID: 31221700; PMCID: PMC6609966.
- Duffus SH, Ta'ani ZA, Slaughter JC, Niswender KD, Gregory JM. Increased propor-

tion of time in hybrid closed-loop “Auto Mode” is associated with improved glycaemic control for adolescent and young patients with adult type 1 diabetes using the MiniMed 670G insulin pump. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Apr;22(4):688-693. doi: 10.1111/dom.13912. Epub 2019 Dec 9. PMID: 31709736; PMCID: PMC7549138.

■ Ekhlaspour L, Forlenza GP, Chernavvsky D, Maahs DM, Wadwa RP, Deboer MD, *et al.* Closed loop control in adolescents and children during winter sports: Use of the Tandem Control-IQ AP system. *Pediatr Diabetes.* 2019 Sep;20(6):759-768. doi: 10.1111/pedi.12867. Epub 2019 May 23. PMID: 31099946; PMCID: PMC6679803.

■ Ekhlaspour L, Schoelwer MJ, Forlenza GP, DeBoer MD, Norlander L, Hsu L, *et al.* Safety and Performance of the Tandem t:slim X2 with Control-IQ Automated Insulin Delivery System in Toddlers and Preschoolers. *Diabetes Technol Ther.* 2021 May;23(5):384-391. doi: 10.1089/dia.2020.0507. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33226837; PMCID: PMC8080923.

■ El Youssef J, Castle J, Ward WK. A review of closed-loop algorithms for glycemic control in the treatment of type 1 diabetes. *Algorithms* 2009; 2(1):518–532.

■ El Youssef J, Castle JR, Bakhtiani PA, Haidar A, Branigan DL, Breen M, *et al.* Quantification of the glycemic response to microdoses of subcutaneous glucagon at varying insulin levels. *Diabetes Care.* 2014 Nov;37(11):3054-60. doi: 10.2337/dc14-0803. Epub 2014 Aug 19. PMID: 25139882; PMCID: PMC4207205.

■ El-Khatib FH, Balliro C, Hillard MA, Magyar KL, Ekhlaspour L, Sinha M, *et al.* Home use of a bihormonal bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes: a multicentre randomised crossover trial. *Lancet.* 2017 Jan 28;389(10067):369-380. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32567-3. Epub 2016 Dec 20. Erratum in: *Lancet.* 2017 Jan 28;389(10067):368. Erratum in: *Lancet.* 2017 Feb 4;389(10068):e2. PMID: 28007348; PMCID: PMC5358809.

■ Farrington C, Hovorka R, Murphy HR. Who Should Access Closed-Loop Technology? A Qualitative Study of Clinician Attitudes in England. *Diabetes Technol Ther.* 2020 May;22(5):404-410. doi: 10.1089/dia.2019.0380. Epub 2020 Feb 4. PMID: 31913061; PMCID: PMC7196368.

■ Farrington C, Murphy HR, Hovorka R. A qualitative study of clinician attitudes towards closed-loop systems in mainstream diabetes care in England. *Diabet Med.*

2020 Jun;37(6):1023-1029. doi: 10.1111/dme.14235. Epub 2020 Feb 4. PMID: 31943318; PMCID: PMC7317734.

■ Forlenza GP, Ekhlaspour L, Breton M, Maahs DM, Wadwa RP, DeBoer M, *et al.* Successful At-Home Use of the Tandem Control-IQ Artificial Pancreas System in Young Children During a Randomized Controlled Trial. *Diabetes Technol Ther.* 2019 Apr;21(4):159-169. doi: 10.1089/dia.2019.0011. Epub 2019 Mar 19. PMID: 30888835; PMCID: PMC6909715.

■ Forlenza GP, Pinhas-Hamiel O, Liljenquist DR, Shulman DI, Bailey TS, Bode BW, *et al.* Safety Evaluation of the MiniMed 670G System in Children 7-13 Years of Age with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2019 Jan;21(1):11-19. doi: 10.1089/dia.2018.0264. Epub 2018 Dec 26. PMID: 30585770; PMCID: PMC6350071.

■ Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, Buckingham BA, Bode BW, Bailey TS, *et al.* Glucose Outcomes with the In-Home Use of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2017 Mar;19(3):155-163. doi: 10.1089/dia.2016.0421. Epub 2017 Jan 30. PMID: 28134564; PMCID: PMC5359676.

■ Gawrecki A, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Michalak MA, Adamska A, Michalak M, Frackowiak U, *et al.* Safety and glycemic outcomes of do-it-yourself AndroidAPS hybrid closed-loop system in adults with type 1 diabetes. *PLoS One.* 2021 Apr 5;16(4):e0248965. doi: 10.1371/journal.pone.0248965. PMID: 33819289; PMCID: PMC8021167.

■ Gibbons CH, Goebel-Fabbri A. Microvascular Complications Associated With Rapid Improvements in Glycemic Control in Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2017 Jul;17(7):48. doi: 10.1007/s11892-017-0880-5. PMID: 28526993.

■ Grosman B, Wu D, Miller D, Lintereur L, Roy A, Parikh N, *et al.* Sensor-Augmented Pump-Based Customized Mathematical Model for Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2018 Mar;20(3):207-221. doi: 10.1089/dia.2017.0333. PMID: 29565722.

■ Grupo de Trabajo de Educación Terapéutica en Diabetes. Sociedad Española de Diabetes. Programas Estructurados de Educación Terapéutica. Guía rápida de uso. 2020. Consultado abril_2021. <https://d2q8uh6bd0ohj9.cloudfront.net/wp-content/uploads/2020/07/08135703/Gui%CC%81a-PEET-2020.pdf>.

- Habif S, Constantin A, Mueller L, *et al.* Glycemic outcomes for people with type 1 and type 2 diabetes using Control-IQ Technology: real-world data from early adopters. *Diabetes* 2020;69 (suppl1):126-LB.
- Haidar A, Messier V, Legault L, Ladouceur M, Rabasa-Lhoret R. Outpatient 60-hour day-and-night glucose control with dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, or sensor-augmented pump therapy in adults with type 1 diabetes: An open-label, randomised, crossover, controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017 May;19(5):713-720. doi: 10.1111/dom.12880. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28094472.
- Hanaire H, Franc S, Borot S, Penfornis A, Benhamou PY, Schaepelynck P, *et al.* Efficacy of the Diabeloop closed-loop system to improve glycaemic control in patients with type 1 diabetes exposed to gastronomic dinners or to sustained physical exercise. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Mar;22(3):324-334. doi: 10.1111/dom.13898. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31621186.
- Hovorka R, Canonico V, Chassin LJ, Haueter U, Massi-Benedetti M, Orsini Federici M, *et al.* Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiol Meas.* 2004 Aug;25(4):905-20. doi: 10.1088/0967-3334/25/4/010. PMID: 15382830.
- Hsu L, Buckingham B, Basina M, Ekhlaspour L, von Eyben R, Wang J, *et al.* Fast-Acting Insulin Aspart Use with the MiniMed™ 670G System. *Diabetes Technol Ther.* 2021 Jan;23(1):1-7. doi: 10.1089/dia.2020.0083. PMID: 32520594; PMCID: PMC7864093.
- Jain R, Lammert E. Cell-cell interactions in the endocrine pancreas. *Diabetes Obes Metab.* 2009 Nov;11 Suppl 4:159-67. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01102.x. PMID: 19817798.
- Jansa M, Quirós C, Giménez M, Vidal M, Galindo M, Conget I. Análisis psicométrico de las versiones en lengua castellana y catalana de un cuestionario de percepción de la hipoglucemia [Psychometric analysis of the Spanish and Catalan versions of a questionnaire for hypoglycemia awareness]. *Med Clin (Barc).* 2015 May 21;144(10):440-4. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2013.11.036. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24529399.
- Jansà M, Vidal M, Giménez M, Conget I, Galindo M, Roca D *et al.* Psychometric analysis of the Spanish and Catalan versions of the Diabetes Self-Care inven-

tory-revised version questionnaire. Patient Prefer Adherence. 2013 Oct 2;7:997-1005. doi: 10.2147/PPA.S50271. PMID: 24124352; PMCID: PMC3794847.

■ Kanapka LG, Wadwa RP, Breton MD, Ruedy KJ, Ekhlaspour L, Forlenza GP, *et al.*; iDCL Trial Research Group. Extended Use of the Control-IQ Closed-Loop Control System in Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021 Feb;44(2):473-478. doi: 10.2337/dc20-1729. Epub 2020 Dec 21. PMID: 33355258; PMCID: PMC7818334.

■ Kimbell B, Rankin D, Ashcroft NL, Varghese L, Allen JM, Boughton CK, *et al.* What Training, Support, and Resourcing Do Health Professionals Need to Support People Using a Closed-Loop System? A Qualitative Interview Study with Health Professionals Involved in the Closed Loop from Onset in Type 1 Diabetes (CLOuD) Trial. *Diabetes Technol Ther*. 2020 Jun;22(6):468-475. doi: 10.1089/dia.2019.0466. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32048877; PMCID: PMC7262645.

■ Lal RA, Basina M, Maahs DM, Hood K, Buckingham B, Wilson DM. One Year Clinical Experience of the First Commercial Hybrid Closed-Loop System. *Diabetes Care*. 2019 Dec;42(12):2190-2196. doi: 10.2337/dc19-0855. Epub 2019 Sep 23. PMID: 31548247; PMCID: PMC6868462.

■ Lawton J, Hart RI, Kimbell B, Allen JM, Besser REJ, Boughton C, *et al.* Data Sharing While Using a Closed-Loop System: Qualitative Study of Adolescents' and Parents' Experiences and Views. *Diabetes Technol Ther*. 2021 Apr 13. doi: 10.1089/dia.2020.0637. Epub ahead of print. PMID: 33605790.

■ Lawton J, Blackburn M, Rankin D, Allen J, Campbell F, Leelarathna L, *et al.*; AP-Cam11 Consortium. The impact of using a closed-loop system on food choices and eating practices among people with Type 1 diabetes: a qualitative study involving adults, teenagers and parents. *Diabet Med*. 2019 Jun;36(6):753-760. doi: 10.1111/dme.13887. Epub 2019 Jan 29. PMID: 30575114; PMCID: PMC6510609.

■ Lee MH, Vogrin S, Paldus B, Jones HM, Obeyesekere V, Sims C, *et al.* Glucose Control in Adults with Type 1 Diabetes Using a Medtronic Prototype Enhanced-Hybrid Closed-Loop System: A Feasibility Study. *Diabetes Technol Ther*. 2019 Sep;21(9):499-506. doi: 10.1089/dia.2019.0120. Epub 2019 Jul 2. PMID: 31264889.

■ McAuley SA, Lee MH, Paldus B, Vogrin S, de Bock MI, Abraham MB, *et al.*; Australian JDRF Closed-Loop Research Group. Six Months of Hybrid Closed-Loop Versus

Manual Insulin Delivery With Fingerprick Blood Glucose Monitoring in Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized, Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2020 Dec;43(12):3024-3033. doi: 10.2337/dc20-1447. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33055139.

■ Mehta SN, Nansel TR, Volkening LK, Butler DA, Haynie DL, Laffel LM. Validation of a contemporary adherence measure for children with Type 1 diabetes: the Diabetes Management Questionnaire. *Diabet Med*. 2015 Sep;32(9):1232-8. doi: 10.1111/dme.12682. Epub 2015 Jan 30. PMID: 26280463; PMCID: PMC4802856.

■ Messer LH, Forlenza GP, Sherr JL, Wadwa RP, Buckingham BA, Weinzimer SA, *et al*. Optimizing Hybrid Closed-Loop Therapy in Adolescents and Emerging Adults Using the MiniMed 670G System. *Diabetes Care*. 2018 Apr;41(4):789-796. doi: 10.2337/dc17-1682. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29444895; PMCID: PMC6463622.

■ Messer LH, Berget C, Ernst A, Towers L, Slover RH, Forlenza GP. Initiating hybrid closed loop: A program evaluation of an educator-led Control-IQ follow-up at a large pediatric clinic. *Pediatr Diabetes*. 2021 Jun;22(4):586-593. doi: 10.1111/pedi.13183. Epub 2021 Mar 16. PMID: 33502062.

■ Messer LH, Berget C, Forlenza GP. A Clinical Guide to Advanced Diabetes Devices and Closed-Loop Systems Using the CARES Paradigm. *Diabetes Technol Ther*. 2019 Aug;21(8):462-469. doi: 10.1089/dia.2019.0105. Epub 2019 May 29. PMID: 31140878; PMCID: PMC6653788.

■ Messer LH, Berget C, Vigers T, Pyle L, Geno C, Wadwa RP, *et al*. Real world hybrid closed-loop discontinuation: Predictors and perceptions of youth discontinuing the 670G system in the first 6 months. *Pediatr Diabetes*. 2020 Mar;21(2):319-327. doi: 10.1111/pedi.12971. Epub 2020 Jan 3. PMID: 31885123; PMCID: PMC7204392.

■ Moreno-Fernandez J, J.A. García-Seco. Commercialized hybrid closed-loop system (MINIMED MEDTRONIC-670G) results during pregnancy. *AACE Clinical Case Reports*. doi: 10.1016/j.aace.2020.11.039.

■ Mueller L, Constantin A, Singh H, Habif S. Control-IQ Technology in the real world: the first 30 days. *Diabetes* 2020;69 (suppl1):95-LB. <https://doi.org/10.2337/db20-95-LB>

■ Musolino G, Dovc K, Boughton CK, Tauschmann M, Allen JM, Nagl K, *et al*.; Kidsap Consortium. Reduced burden of diabetes and improved quality of life: Experiences from unrestricted day-and-night hybrid closed-loop use in very young children

with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2019 Sep;20(6):794-799. doi: 10.1111/pedi.12872. Epub 2019 Jun 13. PMID: 31140654; PMCID: PMC6771658.

■ Nimri R, Grosman B, Roy A, Nir J, Fisch Shvalb N, Kurtz N, *et al*. Feasibility Study of a Hybrid Closed-Loop System with Automated Insulin Correction Boluses. *Diabetes Technol Ther*. 2021 Apr;23(4):268-276. doi: 10.1089/dia.2020.0448. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33185480.

■ O'Malley G, Messer LH, Levy CJ, Pinsker JE, Forlenza GP, Isganaitis E, *et al*.; iDCL Trial Research Group. Clinical Management and Pump Parameter Adjustment of the Control-IQ Closed-Loop Control System: Results from a 6-Month, Multicenter, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Technol Ther*. 2021 Apr;23(4):245-252. doi: 10.1089/dia.2020.0472. PMID: 33155824; PMCID: PMC8114941.

■ Paldus B, Lee MH, Jones HM, McAuley SA, Horsburgh JC, Roem KL, *et al*. Glucose Control Using a Standard Versus an Enhanced Hybrid Closed Loop System: A Randomized Crossover Study. *Diabetes Technol Ther*. 2019 Jan;21(1):56-58. doi: 10.1089/dia.2018.0279. PMID: 30620641.

■ Peters TM, Haidar A. Dual-hormone artificial pancreas: benefits and limitations compared with single-hormone systems. *Diabet Med*. 2018 Apr;35(4):450-459. doi: 10.1111/dme.13581. Epub 2018 Feb 11. PMID: 29337384.

■ Petrovski G, Al Khalaf F, Campbell J, Umer F, Almajaly D, Hamdan M, *et al*. One-year experience of hybrid closed-loop system in children and adolescents with type 1 diabetes previously treated with multiple daily injections: drivers to successful outcomes. *Acta Diabetol*. 2021 Feb;58(2):207-213. doi: 10.1007/s00592-020-01607-4. Epub 2020 Oct 12. PMID: 33044604; PMCID: PMC7548407.

■ Pinsker JE, Müller L, Constantin A, Leas S, Manning M, McElwee Malloy M, *et al*. Real-World Patient-Reported Outcomes and Glycemic Results with Initiation of Control-IQ Technology. *Diabetes Technol Ther*. 2021 Feb;23(2):120-127. doi: 10.1089/dia.2020.0388. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32846114; PMCID: PMC7868573.

■ Polsky S, Akturk HK. Case series of a hybrid closed-loop system used in pregnancies in clinical practice. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Mar;36(3):e3248. doi: 10.1002/dmrr.3248. Epub 2019 Dec 28. PMID: 31758630.

- Quemerais MA, Doron M, Dutrech F, Melki V, Franc S, Antonakios M, *et al.*; Diabeloop Consortium; Diabeloop Consortium. Preliminary evaluation of a new semi-closed-loop insulin therapy system over the prandial period in adult patients with type 1 diabetes: the WP6.0 Diabeloop study. *J Diabetes Sci Technol.* 2014 Nov;8(6):1177-84. doi: 10.1177/1932296814545668. Epub 2014 Aug 4. PMID: 25097057; PMCID: PMC4455472.
- Ranjan, AG, Schmidt S, Holst JJ, Christensen MB, Nørgaard K. Glucose response to low-dose glucagon for insulin-induced mild hypoglycaemia after 12 weeks of high versus low carbohydrate diet. A pilot study, medRxiv, Nov 03, 2020, <http://doi.org/10.1101/2020.10.30.20222794>.
- Rajmil L, Serra-Sutton V, Fernandez-Lopez JA, Berra S, Aymerich M, Cieza A, *et al.* Versión española del cuestionario alemán de calidad de vida relacionada con la salud en población infantil y de adolescentes: el Kindl [The Spanish version of the German health-related quality of life questionnaire for children and adolescents: the Kindl]. *An Pediatr (Barc).* 2004 Jun;60(6):514-21. Spanish. doi: 10.1016/s1695-4033(04)78320-4. PMID: 15207162.
- Rousson, S., Blanc, R., Doron, M. Closed-loop blood glucose control system and methods. European Patent Application EP3438858A1, European Patent Office. 2019.
- Salehi P, Roberts AJ, Kim GJ. Efficacy and Safety of Real-Life Usage of MiniMed 670G Automode in Children with Type 1 Diabetes Less than 7 Years Old. *Diabetes Technol Ther.* 2019 Aug;21(8):448-451. doi: 10.1089/dia.2019.0123. Epub 2019 Jun 5. PMID: 31166801.
- Scaramuzza AE, Arnaldi C, Cherubini V, Piccinno E, Rabbone I, Toni S, *et al.* Recommendations for the use of sensor-augmented pumps with predictive low-glucose suspend features in children: The importance of education. *Pediatr Diabetes.* 2017 Dec;18(8):883-889. doi: 10.1111/pedi.12503. Epub 2017 Jan 19. PMID: 28101899.
- Schoelwer MJ, Robic JL, Gautier T, Fabris C, Carr K, Clancy-Oliveri M, *et al.* Safety and Efficacy of Initializing the Control-IQ Artificial Pancreas System Based on Total Daily Insulin in Adolescents with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2020 Aug;22(8):594-601. doi: 10.1089/dia.2019.0471. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32119790.

- Sherr JL, Buckingham BA, Forlenza GP, Galderisi A, Ekhlaspour L, Wadwa RP, *et al.* Safety and Performance of the Omnipod Hybrid Closed-Loop System in Adults, Adolescents, and Children with Type 1 Diabetes Over 5 Days Under Free-Living Conditions. *Diabetes Technol Ther.* 2020 Mar;22(3):174-184. doi: 10.1089/dia.2019.0286. Epub 2019 Oct 29. PMID: 31596130; PMCID: PMC7047109.
- Stone MP, Agrawal P, Chen X, Liu M, Shin J, Cordero TL, *et al.* Retrospective Analysis of 3-Month Real-World Glucose Data After the MiniMed 670G System Commercial Launch. *Diabetes Technol Ther.* 2018 Oct;20(10):689-692. doi: 10.1089/dia.2018.0202. Epub 2018 Aug 30. PMID: 30160523.
- Tasende C, Rubio JA, Álvarez J. Spanish translation, adaptation and validation of the Hypoglycemia Fear Survey in adults with type 1 diabetes in the Community of Madrid. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018 May;65(5):287-296. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2017.12.003. Epub 2018 Mar 7. PMID: 29525369.
- Tauschmann M, Thabit H, Bally L, Allen JM, Hartnell S, Wilinska ME, *et al.*; AP-Cam11 Consortium. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet.* 2018 Oct 13;392(10155):1321-1329. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31947-0. Epub 2018 Oct 3. Erratum in: *Lancet.* 2018 Oct 13;392(10155):1310. PMID: 30292578; PMCID: PMC6182127.
- Tirosh A, Shalit R, Hirsh ML, Cohen O, Kurtz N, Roy A, *et al.* Unannounced Meals at Home with the Medtronic Advanced Hybrid Closed-Loop. *Diabetes* 2020 Jun; 69(Supplement 1).
- Tubiana-Rufi N, Schaepelynck P, Franc S, Chaillous L, Joubert M, Renard E *et al.*; SFD SFD Paramedical SFE SFEDP AJD FFD FENAREDIAM and CNP-EDN. Practical implementation of automated closed-loop insulin delivery: A French position statement. *Diabetes Metab.* 2020 Nov 2:101206. doi: 10.1016/j.diabet.2020.10.004. Epub ahead of print. PMID: 33152550.
- Usuh CO, Johnson CP, Speiser JL, Bundy R, Dharod A, Aloji JA. Real-World Efficacy of the Hybrid Closed-Loop System. *J Diabetes Sci Technol.* 2021 Jan 11:1932296820985103. doi: 10.1177/1932296820985103. Epub ahead of print. PMID: 33430621.
- Varni JW, Burwinkle TM, Jacobs JR, Gottschalk M, Kaufman F, Jones KL. The Peds-QL in type 1 and type 2 diabetes: reliability and validity of the Pediatric Quality of

Life Inventory Generic Core Scales and type 1 Diabetes Module. *Diabetes Care*. 2003 Mar;26(3):631-7. doi: 10.2337/diacare.26.3.631. PMID: 12610013.

- Vilagut G, Valderas JM, Ferrer M, Garin O, López-García E, Alonso J. Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España: componentes físico y mental [Interpretation of SF-36 and SF-12 questionnaires in Spain: physical and mental components]. *Med Clin (Barc)*. 2008 May 24;130(19):726-35. Spanish. doi: 10.1157/13121076. PMID: 18570798.



SED | SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE DIABETES