

TRABAJO DE FIN DE GRADO

EFICACIA DE LOS SISTEMAS HÍBRIDOS
DE ASA CERRADA FRENTE A ISCI*
ASOCIADO A MFG*, EN EL MANEJO DE
PACIENTE CON DIABETES MELLITUS 1



**SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID (HCUV)
GRADO EN MEDICINA
CURSO 2022/2023**

AUTORA: AINHOA ALCELAY URIBEECHEVERRIA

TUTORA: BEATRIZ TORRES TORRES

*ISCI: INFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA DE INSULINA

*MFG: MONITORIZACIÓN FLASH DE GLUCEMIA

ÍNDICE

1. Resumen:	2
2. Introducción	3
2.1 Definición, fisiopatología y prevalencia de la DM1	3
2.2 Complicaciones microangiopáticas y macroangiopáticas	4
2.3 Complicaciones agudas	5
2.4 Cronología del tratamiento de la DM1	5
2.5 Métodos de control de glucosa: Glucemia capilar, monitorización continua de glucosa en tiempo real, sistema de monitorización flash de glucosa.	7
2.6 Motivo de investigación.	10
3. Objetivos:	10
4. Material y metodos:	11
5. Resultados:	12
6. Discusión:	16
7. Conclusiones:	18
8. Referencias bibliográficas:	19
9. Anexos	22

1. Resumen:

Introducción: Los avances tecnológicos en los últimos años en el tratamiento de la Diabetes Mellitus 1 (DT1) han sido continuos. La aparición de los sistemas de asa cerrada, han demostrado facilitar el manejo de la DT1 y una mejoría de los parámetros glucométricos.

Objetivos: El objetivo es valorar la eficacia de un sistema de asa cerrado híbrido en pacientes con DT1 en cuanto a parámetros glucométricos

Material y método: Estudio observacional retrospectivo de 31 pacientes con DT1 en seguimiento en las consultas de Endocrinología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Eran pacientes portadores de un sistema de infusión continua de insulina (MiniMed™ 640G) y Monitorización Flash de Glucemia, que cambiaron a un sistema de asa cerrada híbrido MiniMed™ 780G (Medtronic). Se valoró la evolución de diferentes parámetros glucométricos inicialmente y a los 6 meses del cambio.

Resultados: El grupo de pacientes estaba formado por un 64% mujeres, con un tiempo de evolución de la DT1 de 19,04±8,9 años. La edad media era de 37,3±11,2 años.

Después de 6 meses con el SHAC, se observó un aumento del Tiempo en rango 70-180 mg/dl (67% vs 82%, $p<0.001$), un descenso del Tiempo mayor de 180 mg/dl (26% vs 13% $p<0,001$), del coeficiente de variación (34,8% vs 31,8%, $p<0.001$) y de niveles de HbA1c (6,9 vs 6,7, $p<0.001$) fue significativa. En el grupo con mayor riesgo de hipoglucemias se observó además una disminución del tiempo <70 mg/dl (5% vs 2,5%, $p<0.001$).

Conclusiones: El uso de sistemas de asa cerrado híbridos, en nuestra serie, ha supuesto una mejoría de TIR, TAR y CV, con un descenso asociado del TBR en los pacientes con mayor riesgo de hipoglucemias.

Key words: Diabetes tipo 1, Monitorización continua de Glucosa, Sistemas híbridos de asa cerrada

Abreviaturas: DT1: Diabetes Mellitus Tipo 1; TIR: Tiempo en Rango 70-180 mg/dl; TBR: Tiempo por debajo de 70 mg/dl; TAR: tiempo por encima de 180 mg/dl; SHAC: Sistemas Híbridos de Asa Cerrada; ISCI: Infusión Subcutánea continua de Insulina; MFG: Monitorización Flash de Glucemia.

2. Introducción

2.1 Definición, fisiopatología y prevalencia de la DM1

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónica, con un gran impacto a nivel social y económico, en la que hay un defecto en la regulación de la glucemia por parte de la insulina.[1] El páncreas no secreta suficiente insulina o no es capaz de usar eficazmente la que produce, causando así, una hiperglucemia.[2]

Esta enfermedad, la clasificamos en función del mecanismo fisiopatológico que lo desencadena, siendo las más frecuentes la Diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2. En este estudio nos centramos en la diabetes tipo 1. [1]

La diabetes tipo 1, es cada vez más prevalente en nuestra sociedad. Hoy en día, se estima que 2-3 por cada 1.000 habitantes la padecen, siendo esto un 0,2-0,3% de la población y un 6-10% de los diabéticos a nivel mundial. [3]El pico de aparición máxima es a los 14 años, siendo más frecuente en los países nórdicos. En España, las estimaciones de prevalencia de la diabetes tipo 1 varían entre el 0,08 y el 0,2%[4].

Teniendo en cuenta la estructura anatomopatológica del páncreas, los islotes pancreáticos están constituidos por cuatro tipos celulares: Células beta, alfa, gamma y PP o F. En concreto, las encargadas de secretar la insulina son las células beta. [1]En la diabetes insulino dependiente, tenemos una secreción de la insulina muy disminuida por destrucción de las células beta, que puede ser, inmunomediada o idiopática.[3]

En caso de la inmunomediada, se evidencia en un 90% la determinación de anticuerpos principalmente frente a cuatro proteínas sintetizadas en los islotes pancreáticos: la insulina, la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), la proteína tirosina fosfatasa 2 (IA-2) y el transportador de zinc 8 (ZnT8) ,teniendo además una fuerte asociación con HLA-DRB1 y DQB1.[3] En cambio, en la idiopática, no existe ni evidencia de la autoinmunidad (por lo que no tendremos anticuerpos) ni asociación HLA. [3]

2.2 Complicaciones microangiopáticas y macroangiopáticas

En la DT1 , las complicaciones metabólicas son las que van a condicionar, en gran medida, la morbimortalidad del paciente. En el desarrollo de estas complicaciones no solo está implicado un mal control glucémico, si no también otros factores de riesgo identificados, entre los que destaca la edad, el tiempo de evolución de la diabetes, el hábito tabáquico, la hipertensión arterial y la dislipidemia. Por tanto, es importante realizar un correcto despistaje de las mismas para identificar los pacientes que con mayor riesgo de sufrir complicaciones, y ajustar el tratamiento en para evitar el desarrollo o progresión de las mismas.[5]

Las complicaciones microangiopáticas son las más frecuentes[5] , se desarrollan a nivel del lecho capilar. Las principales manifestaciones de las alteraciones microvasculares son; la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía. La retinopatía diabética, en la DT1 no aparece hasta pasados 5-10 años del diagnóstico. Los pacientes con DT1 deben someterse a un examen ocular completo y con dilatación inicial realizado por un oftalmólogo dentro de los 5 años posteriores al inicio de la diabetes, después se puede considerar realizar una revisión cada 1 o 2 años. [6]

La nefropatía diabética, es el principal marcador de morbimortalidad, afectando al 20%-40% de los pacientes diabéticos. El diagnóstico se basa en la detección de albuminuria o reducción del filtrado glomerular mantenido en el tiempo durante mínimo 3 meses, sin signos o síntomas de otra enfermedad renal primaria [7]. Una vez hayan pasado 5 años tras el diagnóstico de la DT1, se debe evaluar la albúmina urinaria y la tasa de filtración glomerular estimada al menos una vez al año. [6]

La cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica son las principales complicaciones macrovasculares, presentado el 65-80% de los fallecimientos. [8] Un mal control de la enfermedad, no solo implica un mayor riesgo de dichas complicaciones, sino también una peor evolución.

A pesar de los avances de en los tratamientos de esta patología, está claro que las complicaciones micro y macrovasculares siguen siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad. Es posible prevenir o retrasar la progresión con una adecuada educación diabetológica, que permita un manejo adecuado y flexible de su DT1, y con un tratamiento precoz de las complicaciones micro y macrovasculares, teniendo

especial atención además de en un manejo adecuado de las glucemias, en el control del perfil lipídico y de la Presión Arterial. [9]

2.3 Complicaciones agudas

La hipoglucemia constituye la complicación aguda más frecuente. Se define como una concentración glucosa en sangre menor de 70 mg/dl. Con niveles inferiores a 54 mg/dl aparecen los síntomas neuroglucopénicos, por lo que precisan una acción terapéutica inmediata. [10]

Las hipoglucemias silentes o inadvertidas son aquellas en las que el paciente, aún con cifras inferiores a 70 mg/dl no presenta sintomatología asociada. Están presentes en un 25% de los diabéticos.[11] Las hipoglucemias silentes incrementan el riesgo de hipoglucemia grave (aquella que necesita de otra persona para poder resolverla) y que supone un aumento de la mortalidad, y, por tanto supone un objetivo primordial en el manejo de la DT1.

En la practica clínica habitual, las hipoglucemias inadvertidas se evalúan mediante el Test de Clarke, que con una puntuación mayor de 3 supone un riesgo elevado de hipoglucemias inadvertidas. [12]

La cetoacidosis, caracterizada por la tríada de hiperglucemia (>300mg/dl), cetosis (>3mmol/L) y acidosis metabólica (pH <7,3 o bicarbonato sérico <18mEq/l), es la otra complicación aguda en la DT1. Es secundaria a un déficit agudo de insulina . Es una complicación relacionada con omisión de dosis de insulina o procesos infecciosos agudos. En un 25-40% de los pacientes, se presenta cuando debuta la DT1. En principio, los pacientes portadores de ISCI, pueden tener un mayor riesgo de desarrollarla, por un déficit de insulina secundario a un problema en la infusión de la insulina, casi anecdótico en la administración con bolígrafos de insulina. [13]

2.4 Cronología del tratamiento de la DM1

En 2021 se cumplieron 100 años desde el descubrimiento de la insulina gracias a Nicolás Paulesco. Lo descubrió en 1921, tras la administración endovenosa de una solución de páncreas, describiendo una disminución de la glucemia. [14]

Las primeras insulinas fueron derivadas de los animales, principalmente de los cerdos y de las vacas, ya que poseen propiedades muy parecidas a las de la insulina humana.

Pero, un alto porcentaje de pacientes, sintetizaban anticuerpos contra la insulina, [15] por lo que estas insulinas, se utilizaron hasta 1978.

En 1982 se sintetizaron las primeras insulinas humanas, y en 1996 se crearon los análogos de insulina modificados elaborados con tecnología de ADN recombinante. A partir de ahí, fueron y están siendo unas décadas de continuo descubrimiento e innovación en las que hoy por hoy tenemos disponibles; análogos de insulina de acción rápida, de acción corta, de acción intermedia y de acción prolongada. [16]

Hemos de tener en cuenta la secreción fisiológica de la insulina. Esta secreción fisiológica tiene dos componentes, uno basal continuo y otro agudo, o prandial, desencadenado por la ingesta. En sujetos no diabéticos, la ingesta de comida produce un rápido aumento de la concentración de insulina plasmática a los 30-45 minutos seguido por una disminución a los valores basales a las 2-3 horas.[17]

El objetivo del tratamiento insulínico es simular un efecto metabólico similar al producido por la secreción de insulina endógena.

La ingesta de hidratos de carbono determina las necesidades de insulina Rápida (o prandial). Se estima, que en los pacientes con DT1, un 50-60% de la insulina diaria total, será en forma de insulina basal y el resto en forma de insulina Rápida [9] Por tanto, tenemos: insulina basal (insulina de acción prolongada e insulina intermedia), insulina rápida e insulina ultrarrápida.

En cuanto a la insulina basal, tenemos a nuestra disposición los análogos de acción prolongada y la de acción intermedia. Los análogos de acción prolongada (Detemir, glargina, U100; Glargine U300, Degludec) tienen una duración de unas 24 con un inicio de acción a las 2 horas. Los más novedosos son la insulina Glargina U300 y la insulina Degludec. Estas insulinas de acción prolongada han demostrado un perfil farmacodinámico más estable, con menos hipoglucemias que las insulinas de acción intermedia clásicas[9].

La insulina rápida y la ultrarrápida, se administran por vía subcutánea previo a las comidas (en bolos) para evitar la hiperglucemia posprandial. La insulina rápida o la insulina rápida humana, tarda unos 30 minutos en iniciar su acción y el pico se alcanza a las 2-4 horas y una duración de 6-8 horas. En cambio, las insulinas ultrarrápidas (Lispro, Aspart y Glulisina) tienen un inicio de la acción a los 5-15 minutos, pico de acción a las 0,5-2 horas y duración de la acción de unas 3-4 horas.[18]

2.5 Métodos de control de glucosa: Glucemia capilar, monitorización continua de glucosa en tiempo real, sistema de monitorización flash de glucosa.

Para poder evitar en cierta medida las complicaciones mencionadas en el apartado 1.2, es de vital importancia llevar un control estricto de la glucemia (que implica evitar hiperglucemias, hipoglucemias y variabilidad glucémica)[7] . Para ello, tenemos varias formas de medir la glucosa del organismo. Hablaremos de la monitorización ambulatoria de glucemia capilar (AMGC), de la monitorización continua de glucosa en tiempo real (MCG-TR) y del sistema de monitorización flash.[19]

La monitorización ambulatoria de glucemia capilar ha sido el instrumento estrella durante décadas, útil tanto para que el profesional sanitario pudiese realizar modificaciones terapéuticas como para el paciente en su día a día[19]. Consiste en un pequeño pinchazo en el pulpejo del dedo con el que se consigue una gota de sangre, se introduce esta gota en una tira reactiva la cual se introduce en el glucómetro así calculando la cifra de glucosa en 4-5 segundos.

La aparición de estos primeros glucómetros fue en el año 1965[19]. Fue cuando se comercializaron las primeras tiras reactivas para medir la glucemia en sangre, llamadas *Dextrostrix*[®]. En los años posteriores se fueron desarrollando modelos más manejables y de uso domiciliario, que supusieron uno de los mayores avances en el manejo de la DT1.

En Octubre 2014, apareció la Monitorización Flash de Glucemia(MFG), financiado desde 2018 en paciente con DT1.La MFG ha permitido tener un registro continuo de la glucosa a lo largo del día. Es un dispositivo que consta de un lector y un sensor (este tiene un catéter filamento que se coloca mediante un aplicador en el espacio intersticial y se mantiene el contacto con la piel mediante un adhesivo). [20] Si acercamos el receptor al sensor (escaneo), nos da una lectura continua y el trazado de las últimas 8 horas. Precisa realizar un escaneo para poder ver los datos de glucemia. El sistema, esta sincronizado a FreeStyle Libre[®] (FSL), en el que se crea un registro de los niveles de glucosa, incluyendo varios parámetros glucométricos que se describirán más adelante. [21]



Figura 1: Medidor de glucosa Flash con glucómetro asociado

El sistema de monitorización continua en tiempo real consiste en un pequeño filamento que está implantado en el tejido subcutáneo, con el que se mide la glucosa en el líquido intersticial.[22] Un transmisor, conectado a un sensor, envía los datos obtenidos a un monitor externo cada 5 minutos, pudiendo ver los datos de glucosa en todo momento, sin necesidad de escaneo.

El uso de la MCG (la MFG y Monitorización continua en tiempo real) nos ofrece la posibilidad de tener información inmediata sobre los niveles de glucosa, así como la dirección y la tasa de cambio de los niveles de glucosa. Esta información permite a las personas con DT1 un control más estrecho de su diabetes mellitus con menor variabilidad glucémica y menor riesgo de hipoglucemias[23]

La aparición de los sistemas de MCG, ha permitido establecer una serie **parámetros glucométricos**: TIR (Porcentaje de Tiempo en rango: 70-180 mg/dl), TAR (porcentaje de tiempo por encima de 180 mg/dl) , TBR(porcentaje por debajo de 70mg/dl.), CV (coeficiente de variación, representado la variabilidad glucémica) media de glucosa,GMI (indicador de gestión de la glucosa, similar a la Hba1c). Estableciéndose asimismo objetivos de control de los principales parámetros glucométricos, como el conseguir un CV <36%, el resto variarán en función del tipo de población. [24]

Como vemos en la figura 2, en los pacientes con DT1 los objetivos de control son ; TIR >70%, TBR <4% y TAR <25% [24]. Estos objetivos, se modificarán en población especial: En población gestante, los objetivos son iguales, pero considerando el TIR entre 70-140 y el TAR con glucemias >140 mg/dl En población “frágil”, será fundamental evitar hipoglucemias, con parámetros TIR (70-180) > 50% , TAR <50% y TBR<1%.[24]

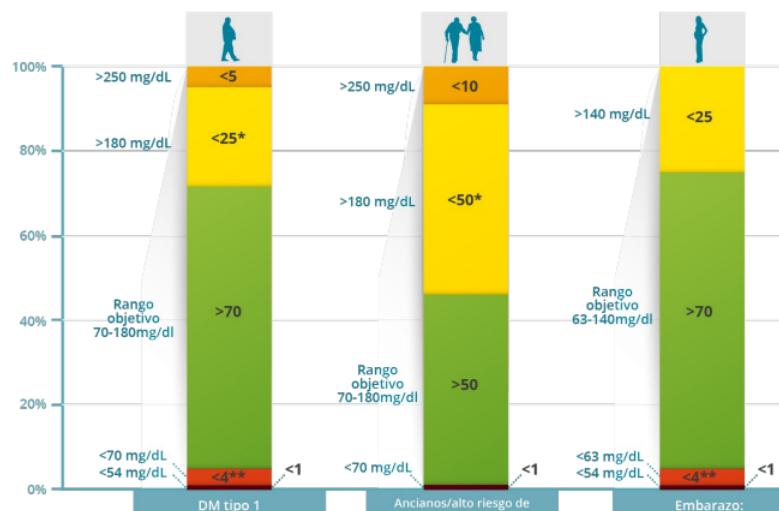


Figura 2: Objetivos según grupos poblacionales(Adaptado de formación flash de la sociedad española de diabetes, Abbott)

La consecución de estos objetivos se ha relacionado con una disminución de la aparición o progresión de las complicaciones microvasculares[25]. Uno de los parámetros que ha ganado más interés en los últimos años es el de variabilidad glucémica (reflejado como coeficiente de variación) , y su relación con el desarrollo de complicaciones microvasculares. [26]

El sistema de asa cerrada o páncreas artificial es una de las tecnologías terapéuticas más novedosas que tenemos para el tratamiento de la diabetes Tipo1. Está formado por un sistema de MCG, un sistema de infusión continua de glucosa (ISCI, o Bomba de insulina) comunicados mediante Bluetooth, y un algoritmo de control que es capaz de realizar ajustes en la infusión de la insulina basal en función de los niveles de glucosa detectados. El paciente únicamente tiene que autoadministrarse los bolos de insulina en las comidas.

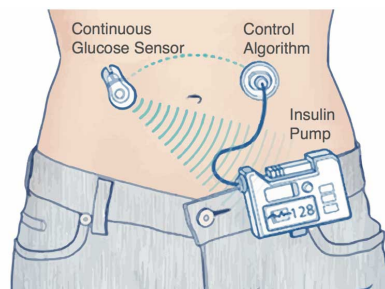


Figura 3: Sistema de asa cerrada compuesto por un sistema MCG, sistema de infusión continua de glucosa y un algoritmo de control

El uso de estas tecnologías en España se inició en 2018. La población diana de estas tecnologías son aquellos pacientes que padecen DM tipo 1, con importante variabilidad glucémica, presencia de hipoglucemias inadvertidas, dificultad para conseguir objetivos terapéuticos a pesar de un correcto manejo de su DT1 y/o deseo gestacional.[27]

Los sistemas híbridos de asa cerrada(SHAC), han demostrado una mejoría en todos los parámetros glucométricos, facilitando el manejo de la DT1 al paciente. Aunque hemos de recordar, que para un correcto uso de estos sistemas, el paciente debe tener un nivel de conocimientos de la DT1 y de su manejo elevado. Por tanto, estos pacientes precisan mucho tiempo en formación dibetológica.

Los resultados con estos sistemas, han hecho en las últimas guías de la American Diabetes Association, incluyeran a los SHAC con un grado de recomendación A para adolescentes y adultos con DT1 [28]

Como vemos, Los avances tecnológicos en los últimos años en el tratamiento de la DT1 han sido continuos. Desde la necesidad de realizar 4-6 controles de glucemia capilar al

día (obteniendo valores puntuales de glucemia capilar), a la monitorización continua de glucemia, sin necesidad de pinchazos en dedos y con la colocación de sensores de glucosa intersticial cada 6-14 días [29]obteniendo una curva continua de valores de niveles de glucosa intersticial a lo largo del día. [24]

2.6 Motivo de investigación.

Según un estudio publicado en la revista *The Lancet Diabetes & Endocrinology* en septiembre del 2022, se estima un aumento de prevalencia a 13,5 - 17,4 millones de DT1 en 2040, lo que significa un 60-107% más que en 2021. [30]

Además, y como nos cuenta el estudio de Colom y cols. sobre el control glucémico y complicaciones crónicas a 20 años del comienzo de la DT1, sabemos que la prevalencia de complicaciones a los 20 años en pacientes con DM1 bien controlados desde el diagnóstico es baja y está relacionada con el control glucémico global durante el seguimiento y los primeros años de la enfermedad. [31]

Mencionados los dos estudios anteriores y las nuevas evidencias sobre control de DT1 y disminución de CV, que se asocia menor riesgo de hipoglucemias y de complicaciones crónicas, revisar en nuestra práctica clínica diaria la eficacia en el manejo de la DT1 y el resultado en términos de datos de glucometría, nos puede permitir, seleccionar al paciente que más se pueda beneficiar de estos sistemas.

3. Objetivos:

Primarios:

- Evaluar los cambios con un SHAC de TIR, TBR,previo al cambio, a los 3 y a los 6 meses

Secundarios:

- Evaluar los cambios con un SHAC de TAR, CV, dosis de insulina e hipoglucemias inadvertidas (mediante test de Clarke) basal y a los 3 y a los 6 meses.

4. Material y metodos:

Estudio observacional retrospectivo, de pacientes con DT1 en seguimiento en las consultas de Endocrinología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Son pacientes con un tratamiento previo con Bomba de insulina (ISCI) que ya supone una importante implicación en su Diabetes y con un manejo de la misma elevados, que cambian a un sistema de asa cerrada por la dificultad del control de su DM1.

La recogida de datos se realiza a través de las plataformas Carelink y Libreview para obtención de datos relacionados con el sensor de glucosa y de la bomba de insulina respectivamente, y de datos clínicos a través del Programa Jimena IV.

Con los datos obtenidos se realizará un análisis estadístico, para evaluar la evolución de estos pacientes tras el cambio de tratamiento

-Sujetos del estudio

Los sujetos seleccionados son los pacientes con DT1 que han estado en tratamiento con MFG y bomba de insulina (MiniMed™ 640G) que han iniciado tratamiento con sistema de asa cerrada (Medtronic™ Minimed 780G) al menos 6 meses antes del inicio de la recogida de datos. (31 de Octubre 2022)

Son pacientes en seguimiento en consultas de Endocrinología de adultos, mayores de 18 años, con un conocimiento de su DT1 muy elevado.

-Variables:

- Variables clínicas: Edad (años); sexo (varón/mujer).
- Variables bioquímicas Hba1c
- Variables relacionadas con el tratamiento:
 - a. Dosis de insulina total, Insulina Basal, Insulina bolos.
 - b. Test Clarke
- Variables relacionadas con los sistemas de MFG y de MCG:
 - a. Datos de glucometría: TIR, TBR, TAR, CV, GMI.

-Análisis de datos:

Los datos están almacenados en una base de datos del paquete estadístico SPSS 15.0 (SPSS Inc. II, USA) con licencia oficial de la Universidad de Valladolid. Se realizará un análisis de normalidad de las variables continuas con el test de Kolmogorov-Smirnov.

Las variables continuas se expresarán como media (desviación estándar), las variables paramétricas se analizarán con la t-Student no pareada y pareada, y las no paramétricas con los test de Friedman, Wilcoxon, K Kruskal y U-Mann.

Las variables cualitativas se expresarán como porcentajes (%) y se analizarán con la prueba de Chi-cuadrado (con correcciones de Fisher y Yates cuando sea necesario).

5. Resultados:

En el estudio se incluyeron 31 pacientes con DT1 que habían iniciado tratamiento con sistema de asa cerrada (Medtronic™ Minimed 780G) al menos 6 meses antes del inicio de la recogida de datos. La edad media era de $37,3 \pm 11,2$ años. 20 pacientes (64%) eran mujeres y 11 hombres. El tiempo de evolución de la DT1 en nuestros pacientes era de $19,04 \pm 8,9$ años.

Un 22% del total de nuestros pacientes tenían diagnóstico de retinopatía Diabética, 6,5% de enfermedad cardiovascular y un 12,9% de nefropatía diabética.

No se presentó ningún episodio de cetoacidosis en el tiempo de estudio.

Se realizó el test de Clarke a 20 pacientes (64,5%). Inicialmente, 8 (40%) tenían una puntuación igual o mayor a 4, frente a 4 pacientes (20%) a los 6 meses del inicio del nuevo sistema. En cuanto a la puntuación Test Clarke en estos pacientes fue de 3 (2-4) inicialmente vs 2(1-3) ($p=0,041$)

Con respecto a los parámetros glucométricos, después de 6 meses con el nuevo dispositivo (Figura 1), se observó: un aumento del TIR (67%(58-76) vs 82% (78-90), $p<0,001$); Diminución del TAR (26%(17-37)vs 13% (8-21), $p<0,001$) y del TBR (3% (1-5) vs 2% (1-3) , $p=0,1$). Sin alcanzar esta última significación estadística.

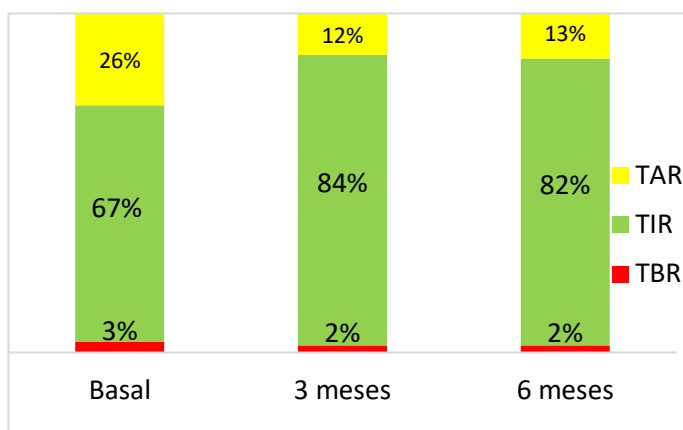


Figura 4: Evolución de parámetros glucométricos: Basal, a los 3 y 6 meses de inicio con el nuevo dispositivo

El CV era inicialmente de 34,8 % (32,1-38,9) y a los 6 meses de 31,8% (27,8-34,1) ($p < 0,001$)

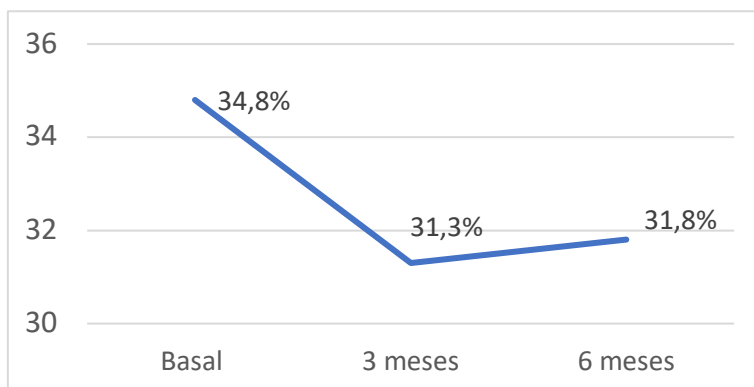


Figura 5: Evolución del CV: Basal, a los 3 y a los 6 meses de inicio con el nuevo dispositivo.

La dosis total de insulina antes del inicio de SHAC era de $41,2 \pm 13,6$ UI y a los 6 meses de $39,0 \pm 13,8$ UI, $p = 0,28$. Sin observar cambios tampoco en cuanto a la dosis de insulina basal que pasó de ser de $20,6 \text{ UI} \pm 7,3 \text{ UI}$ a $20,3 \pm 7,4$ UI, $p = 0,48$.

La HbA1c inicial con MFG y bomba de insulina era $7,10\% \pm 0,65\%$, 6 meses después del cambio SHAC fue de $6,65\% \pm 0,65\%$ ($p < 0,001$). El GMI de $6,9\% \pm 0,51\%$ inicialmente a $6,5\% \pm 0,25\%$ ($p < 0,001$).

Al inicio el 41,9% de los pacientes cumplían el objetivo de TIR $> 70\%$ frente al 100% de los pacientes tras el cambio, $p < 0,001$. El 54,8% de los pacientes tenían inicialmente un TBR $< 4\%$, frente a un 77,4% a los 6 meses del cambio, $p = 0,054$. Si además, revisamos cuántos tenían ambos parámetros dentro de objetivos (TIR $> 70\%$ y TBR $< 4\%$), solo un 21,9% los cumplían de inicio, frente al 77,4% a los 6 meses del cambio $p < 0,005$.

Se estableció un grupo de pacientes con mayor riesgo de hipoglucemias, definido por un CV $> 36\%$ y/o TBR $\geq 4\%$. Eran 18 pacientes, (10 mujeres (55,5%)), que presentaron la siguiente evolución en los parámetros de glucometría: Un aumento del TIR del 17,5% ($68,5\%$ ($56,7-76,5$) vs 85% ($79,5-90,2$), $p < 0,001$), una disminución del TBR de un 5% ($3,7-7,5$) a un 2,5% ($1-3,2$), $p < 0,002$). El TAR pasó de un 20% ($16,5-28$) a un 10,5% ($6-19$), $p < 0,001$.

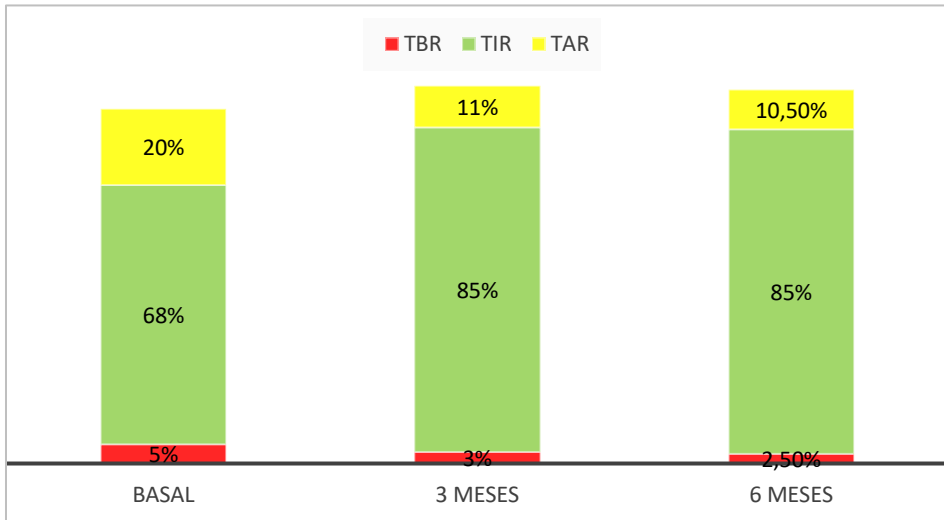


Figura 6: Evolución de parámetros glucométricos: Basal, a los 3 y 6 meses de inicio con el nuevo dispositivo en pacientes con riesgo elevado de hipoglucemias

El coeficiente de variación (figura 7) disminuye de manera muy significativa, a los 3 meses, y se mantiene 6 meses después del cambio (38,4% (34,1-41,6) vs 31,4% (27,9-34,02), ($p < 0,001$)).

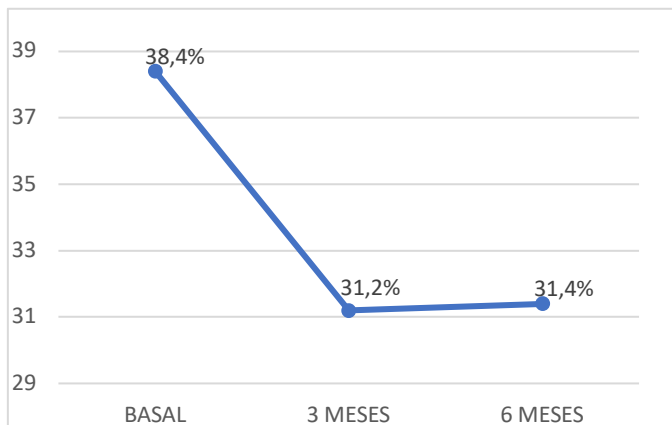


Figura 7: Evolución del CV: Basal, a los 3 y a los 6 meses de inicio con el nuevo dispositivo en pacientes con riesgo elevado de hipoglucemias.

En este subgrupo, la dosis total de insulina antes del inicio de SHAC era de 44,0 UI (33,1-61,5) frente a 41,7 UI (34,7-61,0), $p = 0,42$. Sin observar cambios tampoco en cuanto a la dosis de insulina basal que pasó de ser de 21,4 UI (15,4-26,0) inicialmente, a 20,7 UI (15,6-22,4) tras el cambio, $p = 0,69$.

De inicio la HbA1c era de un 6,85% (6,6-7,3) y a los 6 meses del cambio de un 6,7% (6-7) ($p = 0,02$). Y el GMI de 6,65% (6,5-7,1) a 6,45% (6,3-7) ($p = 0,009$).

En este grupo, al inicio el 44% de los Pacientes tenían TIR >70% frente al 100% de lo pacientes tras el cambio. Si además, revisamos cuántos tenían ambos parámetros dentro de objetivos (TIR >70% y TBR <4%) solo 1 paciente(5,6%) inicialmente , frente al 77,8% a los 6 meses, $p<0,001$.

En el grupo **sin alto riesgo de hipoglucemias** (TBR <4% y CV <36%)había 13 pacientes. Se observó un aumento del TIR (66% (54,4-79) vs 79% (74- 86,5) $p=0,002$). El TBR pasó de 1% (0-1,5) al 2% (0,5-3,5), $p=0,024$. El TAR después de 6 meses con SHAC fue del 15 % (12-22,5), siendo previamente de 32,3 % (29,5-34,7) ($p=0,002$).

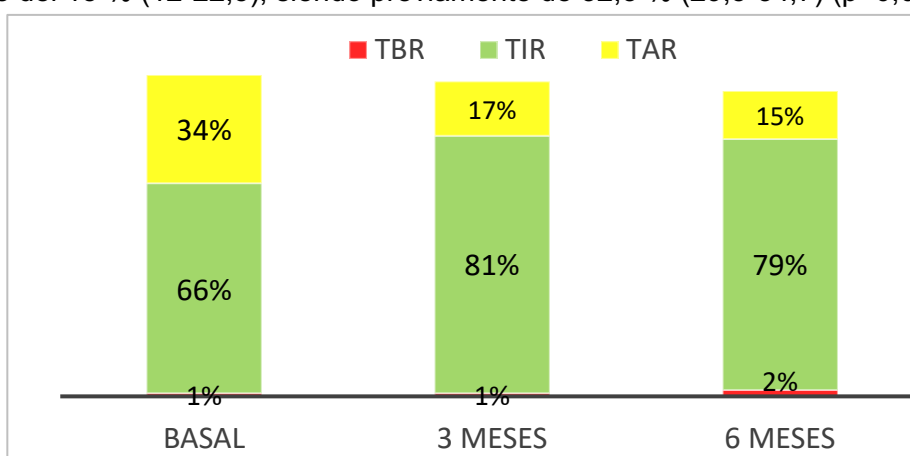


Figura 8: Evolución de parámetros glucométricos: Basal, a los 3 y 6 meses de inicio con el nuevo dispositivo en pacientes de bajo riesgo de hipoglucemias

En la figura 9, se resume la evolución del CV (32,3% (29,5-34,7) vs 33,5% (27,6-36,9) ($p=0,814$).

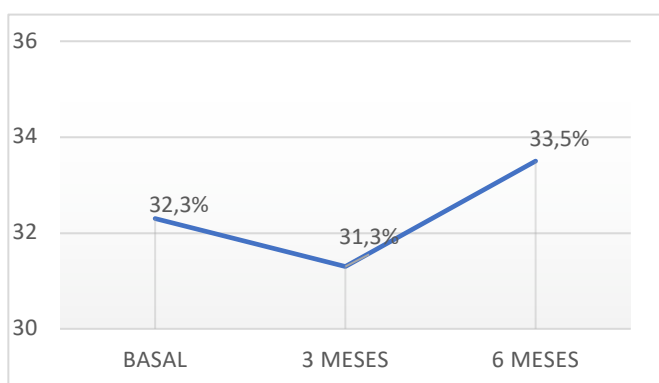


Figura 9: Evolución el coeficiente de variabilidad: Basal, a los 3 y a los 3 meses de inicio con el nuevo dispositivo en pacientes de bajo riesgo de hipoglucemias

En este último grupo, la dosis total de insulina previa al cambio de tratamiento era de 39,3 UI(29,3-43,0) frente a 33,3UI(26,7-39,7), $p=0,09$. La dosis de insulina basal era de 20,8 Ui(13,7-22,6) inicialmente , y de 18,5 Ui (14,2-22,6) tras el cambio, $p=.0.97$. En cuanto a la Hba1c era de inicio de 7,4% (6,7-8) frente al 6,8% (6,35-7,05), $p<0.01$. El GMI previo al cambio era de 7,2% (6,85-7,55) y a los 6 meses del 6,7 %(6,45-6,85) ($p<0,01$).

Al inicio el 38,5% de los pacientes tenían TIR >70% frente al 100% de lo pacientes tras el cambio, $p<0,05$. Si además, revisamos cuántos tenían ambos parámetros dentro de objetivos(TIR >70% y TBR <4%) solo 38,5% inicialmente, frente al 76.9% a los 6 meses, $P=0,157$.

6. Discusión:

En los últimos años, la introducción de sistemas de monitorización continua de glucosa ha demostrado mejorar el control glucémico en el Paciente con diabetes tipo 1, independientemente de estar tratados con múltiples dosis de insulina o ISCI. [29]

El uso de estos sistemas de monitorización ha establecido una serie de parámetros de glucometría, que se han postulado como los verdaderos objetivos de control en el paciente con DT1 [24]. Alcanzar estos objetivos es muy complejo con ISCI o múltiples dosis de insulina en un gran número de pacientes con DT1, incluso con el uso de los sistemas de MCG. La aparición de SHAC ha sido determinante para el control metabólico de muchos pacientes.

En un reciente estudio de Bellido y cols. [32] que evalúa la eficacia y seguridad de un sistema de asa cerrada(MiniMed 789G) en personas con diabetes tipo 1, se observa mejoría del TIR de 65,3% a 73,8%, además de una disminución del TBR (del 4.6% al 2.3%) y una reducción de la variabilidad glucémica del 36% al 31,6%, después de 6 meses con el nuevo sistema.

En el estudio de Beato-víbora, [32] también se observa que hay una mejoría del TIR del 67,3% a 79,6% en el primer mes tras iniciar el tratamiento con MiniMed 780G. En el tiempo bajo rango y la variabilidad glucémica, en cambio, no se ven diferencias en el primer mes de tratamiento.

Nuestro grupo, aunque es de pequeño tamaño, presenta datos concordantes con lo estudios previos. Observándose un aumento del TIR del 15%, y un descenso de TAR en un 13%, del TBR en 1% y de un 3% del CV. La adecuada evolución de estos parámetros, se alcanza al tercer mes y se mantiene al sexto mes.

Hemos observado que el grupo de pacientes con riesgo elevado de hipoglucemia o importante variabilidad glucémica es el que más se beneficia de este sistema de asa cerrada en cuanto a descenso del 2,5% del TBR y del 7% del CV.

Debemos destacar, que incluso el grupo de pacientes con menor riesgo de hipoglucemias, presenta unos beneficios muy significativos en la glucometría, destacando el descenso del TAR en un 15% , el aumento del TIR en un 13% , y el descenso de la Hba1c en un 0.6% , aunque sin olvidar que el grupo de pacientes es muy limitado.

En el estudio comentado inicialmente, [32], se observó una disminución de puntuación de 3 (1-5) a 2 (0-4) a los 6 meses en el test de Clarke, lo que indica una disminución del número de hipoglucemias inadvertidas. En nuestro grupo hay un descenso en la puntuación del test de Clarke. Aunque un porcentaje importante de pacientes no había realizado el test de Clarke previo al cambio, se observó un descenso de la puntuación que nos sugiere un descenso del número de hipoglucemias inadvertidas.

La seguridad de estos sistemas de asa cerrada se ha observado en diferentes grupos etarios. Recientemente se ha publicado el beneficio observado en niños de 1 a 7 años con aumento en TIR y descenso de TAR, sin incremento del TBR [33]

Los sistemas de asa cerrada suponen un aumento del gasto sanitario inicialmente, aunque cada vez hay más estudios, que demuestran cómo una adecuada selección del paciente asociado a un buen manejo de SHAC puede ser la alternativa más coste-efectiva. Fundamentalmente en términos de calidad de vida, y de menor gasto sanitario por hipoglucemias y miedo a las hipoglucemias[31]

Se necesitan estudios a más largo plazo, que probablemente, nos puedan mostrar cómo estos nuevos sistemas llegarán incluso a disminuir las complicaciones micro/macrovasculares a más largo plazo. El control más estricto de los parámetros de glucometría, probablemente , nos dirigirán hacia una situación metabólica celular con menor glucotoxicidad celular en los pacientes con DT1.

Por todo esto, con una correcta selección del paciente (fundamentalmente aquéllos con mayor riesgo de hipoglucemias y mayor variabilidad glucémica), la indicación de los SHAC podrá permitir una mejoría del control de su diabetes y de su calidad de vida actual y futura.

7. Conclusiones:

En nuestro estudio, los Sistemas Híbridos de Asa cerrada proporcionan una mejora de los parámetros glucométricos en los pacientes con DT1 frente a ISCI asociada a MFG. Siendo este beneficio, muy significativo en todo el grupo y más llamativo en aquéllos con mayor riesgo de hipoglucemia.

8. Referencias bibliográficas:

1. Cervantes-Villagrana RD, Presno-Bernal JM. Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2013;Vol. 21, No. 3:pp 98-106.
2. Diabetes [Internet]. [citado 2022 oct 17];Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
3. Casillas YB, Cano CL, García MH. Diabetes mellitus tipo 1. Epidemiología, etiopatogenia y tratamiento de la hiperglucemia. *Manual de endocrinología y nutrición* 2022;6-10.
4. Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral-Sánchez E, Corral-San Laureano F, Fernández-Fernández I. La diabetes mellitus en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades. *Gac. Sanit.* 2006;20:15-24.
5. Chillarón JJ, Sales MP, Sagarra E, Castells I, Benaiges D, Flores Le-Roux JA, et al. Complicaciones crónicas en la diabetes mellitus tipo 1. Análisis de una cohorte de 291 pacientes con un tiempo medio de evolución de 15 años. *Rev. Clínica Esp.* 2012;212:375-82.
6. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: *Standards of Care in Diabetes—2023*. *Diabetes Care* 2023;46:S49-67.
7. García-Ocaña P, Cobos-Palacios L, Caballero-Martínez LF. Complicaciones microvasculares de la diabetes. *Med. - Programa Form. Médica Contin. Acreditado* 2020;13:900-10.
8. Costo-Muriel C, Martín-Carmona J, Pérez-Belmonte LM. Complicaciones macrovasculares de la diabetes. *Med. - Programa Form. Médica Contin. Acreditado* 2020;13:891-9.
9. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Care in Diabetes—2023*. *Diabetes Care* 2023;46:S140-157.
10. Reyes-García R, Mezquita-Raya P, Moreno-Pérez Ó, Muñoz-Torres M, Merino-Torres JF, Márquez Pardo R, et al. Resumen ejecutivo: Documento de posicionamiento: evaluación y manejo de la hipoglucemia en el paciente con diabetes mellitus 2020. Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. *Endocrinol. Diabetes Nutr.* 2021;68:270-6.
11. A. Moreno, C. Sánchez, P. Santiago, P. Martínez, J.A. López, C. Arraiza. Hipoglucemias silentes en diabetes mellitus tipo 1. *Avances en Diabetología* 2009;25:491-3.
12. Jansa M, Quirós C, Giménez M, Vidal M, Galindo M, Conget I. [Psychometric analysis of the Spanish and Catalan versions of a questionnaire for hypoglycemia awareness]. *Med. Clin. (Barc.)* 2015;144:440-4.
13. Calimag APP, Chlebek S, Lerma EV, Chaiban JT. Diabetic ketoacidosis. *Dis. Mon.* 2023;69:101418.
14. Historia del tratamiento de la diabetes [Internet]. *Asoc. Diabetes Madr.* 2016 [citado 2022 oct 25];Available from: <https://diabetesmadrid.org/historia-del-tratamiento-de-la-diabetes/>

15. Schernthaner G. Immunogenicity and Allergenic Potential of Animal and Human Insulins. *Diabetes Care* 1993;16:155-65.
16. Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, Antalis CJ, Wright EE. The Evolution of Insulin and How it Informs Therapy and Treatment Choices. *Endocr. Rev.* 2020;41:733-55.
17. Sáez de la Fuente J, Granja Berna V, Ferrari Piquero JM, Valero Zanuy MÁ, Herreros de Tejada López-Coterilla A. Tipos de insulino terapia. *Rev. Clínica Esp.* 2008;208:76-86.
18. Carreras G, Pérez A. Tratamiento de la diabetes mellitus (III). Insulinoterapia. *Med. - Programa Form. Médica Contin. Acreditado* 2016;12:1026-34.
19. García DF. Monitorización en la diabetes mellitus: monitorización de glucemia capilar, cuerpos cetónicos y monitorización continua de glucosa. *Manual de endocrinología y nutrición* 2022;14.
20. Dexeus CS d'Endocrinología i N de l'Hospital UQ. Sistema FLASH (Freestyle Libre) [Internet]. [citado 2022 oct 25]; Available from: <https://www.endocrino.cat/es/blog-endocrinologia.cfm/ID/11239/ESP/sistema-flash-freestyle-libre--.htm>
21. Battelino T. Objetivos clínicos para la interpretación de los datos de la monitorización continua de glucosa: recomendaciones del Consenso internacional sobre el tiempo en rango. *Diabetes Care* [Internet] 2020 [citado 2022 oct 19]; Available from: <https://care.diabetesjournals.org/sites/default/files/Abbott%20Translations/Spanish%20translation.pdf>
22. Grupo de tecnologías aplicadas a la diabetes sociedad española de diabetes. *Guia-Sistemas-de-Asa-Cerrada.pdf*. Primera edición. 7-18: 2021 Sociedad Española de Diabetes (SED); 2021.
23. Silva JD, Lepore G, Battelino T, Arrieta A, Castañeda J, Grossman B, et al. Real-World Performance of the MiniMed™ 780G System: First Report of Outcomes from 4120 Users. *Diabetes Technol. Ther.* 2022;24:113-9.
24. 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;42:1593-603.
25. Yapanis M, James S, Craig ME, O'Neal D, Ekinci EI. Complications of Diabetes and Metrics of Glycemic Management Derived From Continuous Glucose Monitoring. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022;107:e2221-36.
26. Valente T, Arbex AK. Glycemic Variability, Oxidative Stress, and Impact on Complications Related to Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr. Diabetes Rev.* 2021;17:e071620183816.
27. Gómez AIH. Sistema híbrido de bucle cerrado de nueva generación para la administración de insulina en diabetes de tipo 1. *Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III; Ministerio de Ciencia e Innovación.* 2022;

28. American Diabetes Association. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes 2022. *Diabetes Care* 2022;45:S97-112.
29. American Diabetes Association. Introduction: *Standards of Medical Care in Diabetes 2022*. *Diabetes Care* 2022;45:S1-2.
30. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, Wang F, Colagiuri S, de Beaufort C, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10:741-60.
31. Colom C, Chico A, Carreras G, Aulinas A, Pujol I, Pérez A. Control glucémico y complicaciones crónicas a 20 años del comienzo de la diabetes tipo 1. Resultados de una unidad especializada. *Av. En Diabetol.* 2015;31:113-9.
32. Gros Herguido N, Amuedo S, Bellido V, López Gallardo G, Losada F, Pérez Morales A, et al. Effectiveness and Safety of an Advanced Hybrid Closed-Loop System in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes Previously Treated with Continuous Subcutaneous Insulin Infusion and Flash Glucose Monitoring. *Diabetes Technol. Ther.* 2023;25:151-6.
33. Ware J, Allen JM, Boughton CK, Wilinska ME, Hartnell S, Thankamony A, et al. Randomized Trial of Closed-Loop Control in Very Young Children with Type 1 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2022;386:209-19.

9. Anexos

		TIR	TBR	TAR	CV	HbA1c	GMI
Grupo total	Basal	67% (58-76)	3% (1-5)	26% (17-37)	34,8 (32,1-38,9)	6,9% (6,6-7,8)	6,8% (6,6-7,4)
	6 meses	82% (78-90)	2% (1-3)	13% (8-21)	31,8 (27,8-34,1)	6,75% (6,22-7)	6,5% (6,3-6,7)
	P	<0,001	<0,1	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Grupo con riesgo de hipoglucemia	Basal	68,5% (56,7-76,5)	5% (3,7-7,5)	20% (16,5-28)	38,4% (34,1-41,6)	6,85% (6,6-7,3)	6,6% (6,5-7,1)
	6 meses	85% (79,5-90,2)	2% (1-3,2)	10,5% (6-19)	31,4% (27,9-34,02)	6,7% (6-7)	6,4% (6,3-6,7)
	p	p<0,000	p<0,002	p<0,000	p<0,000	p<0,009	p<0,002
Grupo sin riesgo de hipoglucemia	Basal	66% (54,4-79)	1% (0-1,5)	34% (19-45)	32,3% (29,5-34,7)	7,4% (6,7-8)	7,2% (6,8-7,55)
	6 meses	79% (74-86,5)	2% (0,5-3,5)	15% (12-22,5)	33,5% (27,6-36,9)	6,8% (6,35-7,05)	6,7% (6,45-6,8)
	p	<0,002	<0,24	<0,002	0,814	<0,004	<0,002

EFICACIA DE LOS SISTEMAS DE ASA CERRADA FRENTE A ISCI ASOCIADO A MFG EN EL MANEJO DE PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

Autora: Ainhoa Alcelay Uribecheverría
Departamento de Medicina, Dermatología y toxicología

Tutora: Beatriz Torres Torres

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO :

El uso de sistemas híbridos de asa cerrada ha demostrado conseguir un aumento del porcentaje del tiempo en Rango con glucosa entre 70-180 mg/dl (TIR), y una disminución del porcentaje del tiempo de glucosa <70mg/dl(TBR) en pacientes con Diabetes Tipo 1 (DT1).

El **objetivo principal** es valorar evolución de TIR y del resto de parámetros glucométricos en pacientes con DT1 que han iniciado un SHAC.

MATERIAL Y MÉTODO :

Estudio retrospectivo de pacientes con DT1 controlados en Consultas de Endocrinología, que eran portadores de un sistema de infusión continua de insulina (MiniMed™ 640G) y Monitorización Flash de Glucemia, que cambiaron a un sistema híbrido de asa cerrada MiniMed™ 780G (Medtronic). Se recogieron datos de glucometría basales y a los 6 meses del cambio.

n	Edad media (años)	Años de evolución	Mujeres	RD	ECV	ND
31	37,3 (11,2)	19,04 (8,9)	64%	22%	6,5%	12,5%

Tabla 1: Descripción de la muestra del estudio y de las complicaciones: n(numero de pacientes),RD(Retinopatía diabética), ECV(Enfermedad cardiovascular),ND (Nefropatía diabética)

RESULTADOS:

N total=31	GM	TIR	TBR	CV	TAR	HbA1c	GMI	DTI
Basal	153,3 ml/dl (21,0)	67% (58-76)	3% (1-5)	34,8% (32,1-38,9)	26% (17-37)	7,17% (0,65)	6,9% (0,51)	41,25UI (13,5)
6 meses	133,4 ml/dl (10,7)	82% (79-90)	2% (1-3)	31,8% (27,8-34,1)	13,0% (8-22)	6,65% (0,64)	6,5% (0,25)	39,0UI (13,8)
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,098

Tabla 2: Resumen la evolución de los siguientes parámetros: glucosa media (GM), TIR, TAR Coeficiente de Variación (CV), Tiempo >180 mg/dl (TAR), HbA1c , GMI (Indicador de gestión Glucosa) y DTI(dosis total de insulina) en el grupo total.

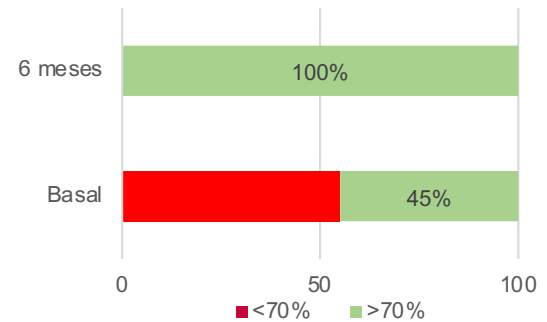


Figura 1: Porcentaje de pacientes que tienen un TIR>70% (en verde) basal (ISCI+MCG) y a los 6 meses (SHAC)

		TIR	TBR	TAR	CV	HbA1c	GMI
H N=18	Basal	68,5% (56,7-76,5)	5% (3,7-7,5)	20% (16,5-28)	38,4% (34,1-41,6)	6,85% (6,6-7,3)	6,6% (6,5-7,1)
	6 meses	85% (79,5-90,2)	2% (1-3,2)	10,5% (6-19)	31,4% (27,9-34,02)	6,7% (6-7)	6,4% (6,3-6,7)
	p	p<0,000	p<0,002	p<0,000	p<0,000	p<0,009	p<0,002
NH N=13	Basal	66% (54,4-79)	1% (0-1,5)	34% (19-45)	32,3% (29,5-34,7)	7,4% (6,7-8)	7,2% (6,8-7,55)
	6 meses	79% (74-86,5)	2% (0,5-3,5)	15% (12-22,5)	33,5% (27,6-36,9)	6,8% (6,35-7)	6,7% (6,45-6,8)
	p	<0,002	<0,24	<0,002	0,814	<0,004	<0,002

Tabla 3: Resumen la evolución de los parámetros glucométricos por subgrupos: H(grupo con mayor riesgo de hipoglucemia: CV >36% y/o TBR ≥4%) NH(grupo con menor riesgo de hipoglucemia CV≥ 36 y TBR ≥4)

TIR >70% y TBR <4%

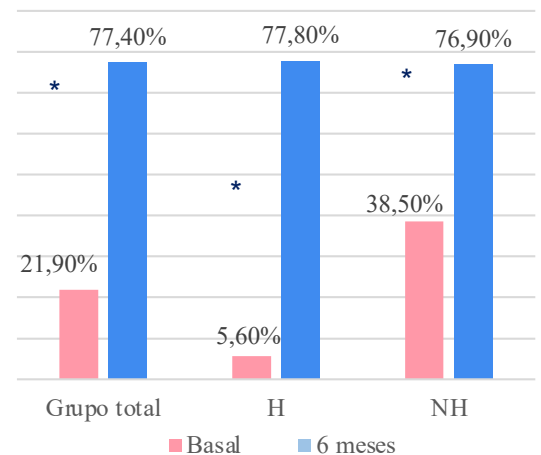


Figura 2: Porcentaje de pacientes con TIR>70% y TBR <4% basal y a los 6 meses de seguimiento en todas la muestra (grupo total), y los 2 subgrupos H y NH * p<0,001

CONCLUSIONES:

- ✓ Los Sistemas de Asa cerrada proporcionan una **mejoría de los parámetros glucométricos en todos los pacientes** con DM1 frente a ISCI asociada a MFG en nuestro estudio.
- ✓ Todos los pacientes consiguen alcanzar el objetivo de TIR asociado a una disminución del TBR y del TAR.
- ✓ Este beneficio es más **acusado** en aquellos con mayor **riesgo de hipoglucemias** que además **presentan un descenso muy significativo de la variabilidad glucémica**.

