

EDITORIAL

SISTEMAS AUTOMÁTICOS DE ADMINISTRACIÓN DE INSULINA: MITOS, LEYENDAS Y GESTIÓN DEL SANTO GRIAL



AUTOMATED INSULIN DELIVERY SYSTEMS: MYTHS, LEGENDS AND MANAGEMENT OF THE HOLY GRAIL

Alex Mesa^a e Ignacio Conget^{a,b,c,*}^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínic de Barcelona, España^b Institut d'investigacions biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), España^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), España

Durante siglos, los más intrépidos buscaron el Santo Grial por toda la faz de la tierra, con la esperanza de encontrar una reliquia con poderes milagrosamente curativos. De la misma forma, desde el descubrimiento de la insulina hace 100 años la comunidad científica ha buscado un dispositivo capaz de mantener automáticamente a raya el control glucémico en los pacientes con diabetes tipo 1 (DT1), sin riesgo de hipoglucemias y que ayudara a sobrellevar las eventualidades propias del día a día (ejercicio, comidas, enfermedades intercurrentes...), el denominado páncreas artificial (PA). En la última década ha habido avances exponenciales en esa dirección, acentuados tras la comercialización del primer sistema automático de administración de insulina (AID, del inglés *Automatic Insulin Delivery*) hace ya 5 años. Ante esta tesitura, nos preguntamos ¿qué hay de verdad y de leyenda actualmente acerca de ese Santo Grial llamado PA?, y ¿qué pacientes se pueden beneficiar más de su uso?

En ausencia de una *cura biológica* a medio plazo para la DT1, tras la comercialización del primer sistema AID en 2017 se generó la esperanza de una solución tecnológica que supondría una auténtica revolución en el manejo de

esta enfermedad. Estos infusores subcutáneos continuos de insulina (ISCI) incorporan un algoritmo de control capaz de automatizar la infusión a partir de la integración de datos de monitorización continua de la glucosa (MCG). Los más avanzados no sólo ajustan la insulina basal administrada, sino que son capaces de administrar automáticamente bolos correctores para mantener las cifras de glucemia en los objetivos prefijados. Bajo esta premisa, las elevadas expectativas eran previsibles. Sin embargo, la realidad de los sistemas comercializados en la actualidad es que todavía tienen limitaciones y desafíos que deben ser considerados y comunicados a los pacientes. Para empezar, su controlador se basa en valores de glucosa intersticial (desfase de 5-25 minutos respecto a la venosa) y su acción se demora por el retraso en la absorción de las insulinas subcutáneas que disponemos actualmente (pico a los 45-60 minutos). Por este motivo, los sistemas comercializados son todavía híbridos, es decir, requieren de la participación del paciente para anunciar las ingestas y contar hidratos de carbono, presentando, además, un rendimiento mejorable en situaciones de ejercicio físico. Aunque algunos sistemas AID tienen la opción de aumentar el objetivo de glucemia e incluso hacer que el algoritmo sea menos *agresivo*, la planificación del ejercicio sigue siendo indispensable con estos ajustes. Tampoco hay que olvidar que los usuarios de sistemas AID deben tener conocimientos técnicos sobre su funcionamiento y saber volver al uso de sistemas no automatizados en caso

* Autor para correspondencia. Servicio de Endocrinología y Nutrición Hospital Clínic de Barcelona Calle Villarroel 170, Barcelona CP: 08036 Teléfono: 93 227 54 00 Ext 4788.

Correo electrónico: iconget@clinic.cat (I. Conget).

de fallo del mismo. Finalmente, y no menos importante, presentan como limitación un coste económico elevado.

Si analizamos los resultados reportados en los ensayos clínicos aleatorizados en los que se compara el uso de PA con la terapia bomba-sensor (SAP, del inglés *Sensor Augmented Pump*), estos dispositivos disminuyen la HbA1c un 0,15-0,33% y aumentan el tiempo en rango 70-180 mg/dL (TIR, del inglés *time in range*) un 9-11%, logrando un TIR promedio cercano al 70% (65.0-71.2%)¹⁻⁴. Aun así, casi la mitad de los pacientes todavía no llegan a los objetivos de control glucémico establecidos⁵. Los resultados obtenidos en vida real son parecidos^{6,7}. Sin embargo, no debemos olvidar la clara superioridad en términos de control glucémico del PA frente al tratamiento estándar de la DT1 en nuestro medio (múltiples dosis de insulina y monitorización flash de la glucosa), en donde ha demostrado disminuir la HbA1c un 1,4% en pacientes con mal control glucémico previo⁸. Además, por vez primera disponemos de un dispositivo que mejora el control glucémico y, a la vez, disminuye el riesgo de hipoglucemia (o no lo aumenta).

Respecto a qué pacientes se benefician más de este tipo de terapia, cabe señalar que la mayor evidencia en términos de control glucémico la encontramos en aquellos individuos que presentan un control subóptimo^{9,10}. Además, el descenso en el tiempo en hipoglucemia en la mayoría de ensayos clínicos apunta también hacia un beneficio para la población con hipoglucemias de repetición, aunque la evidencia específica es escasa en este subgrupo de elevado riesgo^{11,12}. Asimismo, múltiples estudios ya han confirmado su seguridad y eficacia en poblaciones de todas las edades, desde niños de un año¹³ hasta adultos mayores¹⁴. A pesar de que los objetivos glucémicos que se persiguen durante la gestación son inferiores a los ofrecidos por la mayoría de sistemas AID comercializados, también contamos con un dispositivo aprobado en la Unión Europea para su uso en gestantes¹⁵. Consecuentemente, las guías de práctica clínica más recientes recomiendan considerar el inicio de este tratamiento en cualquier paciente con DT1 capacitado para su uso, especialmente en aquellos individuos con control glucémico subóptimo y también en la población con hipoglucemias de repetición^{16,17}. Finalmente, el notable beneficio en términos de calidad de vida y en descarga de los inconvenientes del automanejo de la DT1 en los pacientes con buen control glucémico también debe ser un aspecto a tener en cuenta^{18,19}. Sin embargo, con alguna excepción muy reciente²⁰; son anecdóticas las guías clínicas, consensos, recomendaciones de expertos o que provengan directamente de algún sistema público de salud que nos ayuden a discernir, en un entorno de recursos económicos limitados, en qué pacientes y situaciones debemos priorizar el inicio de la terapia con PA después del tratamiento estándar con múltiples dosis de insulina y MCG. Si una decisión tan importante se deja a la arbitrariedad y la situación particular de los diferentes centros y equipos de profesionales, la puerta a la inequidad queda abierta.

Actualmente no contamos con estudios comparativos entre los distintos sistemas AID híbridos, por lo que no podemos hablar de la superioridad de ninguno sobre otro en control glucémico más allá de la preferencia anecdótica basada en muchas ocasiones en profecías autocumplidas. De hecho, el vertiginoso desarrollo tecnológico conlleva una enorme dificultad en generar evidencia científica compara-

tiva entre dispositivos de la misma generación. Por tanto, la disponibilidad o preferencias técnicas (ISCI previa o sistema de MCG asociado, pantalla de control desde teléfono móvil vs. ISCI, grado de complejidad de uso o parámetros ajustables por el usuario) deben primar a la hora de escoger entre sistemas AID. Hay que tener en cuenta que en muchas ocasiones las preferencias del usuario y del profesional por uno u otro dispositivo de PA se basan en distintos criterios. Los pacientes pueden primar la usabilidad, la portabilidad, la conveniencia y sencillez de uso, mientras que por lo general el profesional suele estar más interesado en características relacionadas con el desempeño del dispositivo y la consecución de objetivos clínicos. En este sentido, también deberíamos ser capaces de participar en la optimización del control glucémico en los pacientes que opten por usar sistemas de código abierto o *do-it-yourself*, que ya han demostrado su seguridad y eficacia^{4,21,22}.

Mientras esperamos la llegada de insulinas todavía más rápidas y un sistema de PA completamente automático, en un futuro no muy lejano dispondremos de sistemas cada vez más portables, de dispositivos ISCI sin tubos²³, y más automatizados, evitando por ejemplo, el conteo de carbohidratos²⁴. También de sistemas bihormonales que incorporan glucagón²⁵ para una mejor prevención de hipoglucemias o pramlintide²⁶ para optimizar el control postprandial. Incluso dispondremos de la posibilidad de uso de tratamientos coadyuvantes como los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2, del inglés *sodium glucose co-transporter type 2 inhibitors*) para aumentar el TIR^{27,28}. La llegada de múltiples sistemas de AID con prestaciones probablemente cada vez más diferenciadas, nos debería ayudar en la mejor personalización del tratamiento. Consecuentemente y como profesionales, todo esto nos obligará también a actualizar nuestros conocimientos para ofrecer el mejor y más sostenible tratamiento a nuestros pacientes.

En resumen, aunque lejos de ser perfectos en la actualidad, los sistemas AID ya han roto paradigmas y ofrecen a los pacientes con DT1 la posibilidad de obtener un grado de control glucémico inalcanzable hasta la fecha con otros tratamientos, sin aumentar el riesgo de hipoglucemias y mejorando su calidad de vida. Sin olvidarnos de continuar con la tarea de buscar el Santo Grial y sus milagros, sería bueno que ahora nos concentráramos en la gestión más mundana de todo lo bueno que ya tenemos y hacer llegar el tratamiento mediante PA de la manera más equitativa y sostenible posible a todos los pacientes con DT1 que lo necesiten.

Referencias

1. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, Lum JW, Buckingham BA, Kudva YC, et al. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1707-17.
2. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, Allen JM, Hartnell S, Wilinska ME, et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet*. 2018;392(10155):1321-9.
3. Benhamou PY, Franc S, Reznik Y, Thivolet C, Schaepelynck P, Renard E, et al. 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 Heal*. 2019;1(1):e17–25.
4. Burnside MJ, Lewis DM, Crocket HR, Meier RA, Williman JA, Sanders OJ, et al. Open-Source Automated Insulin Delivery in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2022;387(10):869–81.
 5. 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(8):1593–603.
 6. Silva J, Da, 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(2):113–9.
 7. Breton MD, Kovatchev BP. One Year Real-World Use of the Control-IQ Advanced Hybrid Closed-Loop Technology. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(9):601–8.
 8. Choudhary P, Kolassa R, Keuthage W, Kroeger J, Thivolet C, Evans M, et al. Advanced hybrid closed loop therapy versus conventional treatment in adults with type 1 diabetes (ADAPT): a randomised controlled study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(10):720–31.
 9. Ekkhlaipour L, Town M, Raghinaru D, Lum JW, Brown SA, Buckingham BA. Glycemic Outcomes in Baseline Hemoglobin A1C Subgroups in the International Diabetes Closed-Loop Trial. *Diabetes Technol Ther*. 2022;24(8):588–91.
 10. Schoelwer MJ, Kanapka LG, Wadwa RP, Breton MD, Ruedy KJ, Ekkhlaipour L, et al. Predictors of Time-in-Range (70–180 mg/dL) Achieved Using a Closed-Loop Control System. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(7):475–81.
 11. Benhamou PY, Lablanche S, Vambergue A, Doron M, Franc S, Charpentier G. Patients with highly unstable type 1 diabetes eligible for islet transplantation can be managed with a closed-loop insulin delivery system: A series of N-of-1 randomized controlled trials. *Diabetes, Obes Metab*. 2021;23(1):186–94.
 12. Anderson SM, Buckingham BA, Breton MD, Robic JL, Barnett CL, Wakeman CA, et al. Hybrid Closed-Loop Control Is Safe and Effective for People with Type 1 Diabetes Who Are at Moderate to High Risk for Hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(6):356–63.
 13. Ware J, Allen JM, Boughton CK, Wilinska ME, Hartnell S, Thanakamony A, et al. Randomized Trial of Closed-Loop Control in Very Young Children with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2022;386(3):209–19.
 14. Boughton CK, Hartnell S, Thabit H, Mubita WM, Draxlbauer K, Poettler T, et al. Hybrid closed-loop glucose control compared with sensor augmented pump therapy in older adults with type 1 diabetes: an open-label multicentre, multinational, randomised, crossover study. *Lancet Heal Longev*. 2022;3(3): e135–42.
 15. Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, Temple RC, Rayman G, Stanley KP, et al. Closed-Loop Insulin Delivery during Pregnancy in Women with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(7):644–54.
 16. Phillip M, Nimri R, Bergenstal RM, Barnard-Kelly K, Danne T, Hovorka R, et al. Consensus Recommendations for the Use of Automated Insulin Delivery (AID) Technologies in Clinical Practice. *Endocr Rev*. 2022 April:1–27.
 17. Mccall AL, Lieb DC, Gianchandani R, Macmaster H, Maynard GA, Murad MH, et al. Management of Individuals With Diabetes at High Risk for Hypoglycemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;1–34 (December):.
 18. Kudva YC, Laffel LM, Brown SA, Raghinaru D, Pinsker JE, Ekkhlaipour L, et al. Patient-Reported Outcomes in a Randomized Trial of Closed-Loop Control: The Pivotal International Diabetes Closed-Loop Trial. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(10): 673–83.
 19. Abraham MB, De Bock M, Smith GJ, Dart J, Fairchild JM, King BR, et al. Effect of a Hybrid Closed-Loop System on Glycemic and Psychosocial Outcomes in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2021;175(12):1227–35.
 20. National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2023). Appraisal consultation document: Hybrid closed loop systems for managing blood glucose levels in type 1 diabetes. www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10845.
 21. Braune K, Lal RA, Petruželková L, Scheiner G, Winterdijk P, Schmidt S, et al. Open-source automated insulin delivery: international consensus statement and practical guidance for health-care professionals. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(1):58–74.
 22. Knoll C, Peacock S, Wäldchen M, Cooper D, Aulakh SK, Raile K, et al. Real-world evidence on clinical outcomes of people with type 1 diabetes using open-source and commercial automated insulin dosing systems: A systematic review. *Diabet Med*. 2022;39(5):1–16.
 23. Brown SA, Forlenza GP, Bode BW, Pinsker JE, Levy CJ, Criego AB, et al. 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;44.
 24. Russell SJ, Beck RW, Damiano ER, El-Khatib FH, Ruedy KJ, Balliro CA, et al. Multicenter. Randomized Trial of a Bionic Pancreas in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2022;387(13):1161–72.
 25. Castellanos LE, Balliro CA, Sherwood JS, Jafri R, Hillard MA, Greaux E, et al. Performance of the insulin-only islet bionic pancreas and the bi-hormonal islet using dasiglucagon in adults with type 1 diabetes in a home-use setting. *Diabetes Care*. 2021;44(6):e118–20.
 26. Haidar A, Tsoukas MA, Bernier-Twardy S, Yale JF, Rutkowski J, Bossy A, et al. A novel dual-hormone insulin- and pramlintide artificial pancreas for type 1 diabetes: A randomized controlled crossover trial. *Diabetes Care*. 2020;43(3):597–606.
 27. Biester T, Muller I, von dem Berge T, Atlas E, Nimri R, Phillip M, et al. Add-on therapy with dapagliflozin under full closed loop control improves time in range in adolescents and young adults with type 1 diabetes: The DAPADream study. *Diabetes, Obes Metab*. 2021;23(2):599–608.
 28. Haidar A, Lovblom LE, Cardinez N, Gouchie-Provencher N, Orszag A, Tsoukas MA, et al. Empagliflozin add-on therapy to closed-loop insulin delivery in type 1 diabetes: a 2 × 2 factorial randomized crossover trial. *Nat Med*. 2022;28(6):1269–76.