

Optimización del control metabólico en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con diabetes mellitus de tipo 1 tras el inicio de terapia con el sistema híbrido de asa cerrada MiniMed™ 670G®

Improvement of metabolic control in paediatric patients and young adults with type 1 diabetes mellitus after starting therapy with MiniMed™ 670G hybrid closed loop system

Estela Gil Poch¹, Pilar Isabel Beato Víbora², María del Mar Romero Pérez³, Francisco Javier Arroyo Díez¹

¹ *Facultativo Especialista en Pediatría. Unidad de Endocrinología Infantil. Hospital Materno Infantil. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Badajoz, Badajoz (España)*

² *Facultativo Especialista en Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Badajoz. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Badajoz, Badajoz (España)*

³ *Facultativo Especialista en Pediatría. Unidad de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla. Sevilla, Sevilla (España)*

Resumen

Antecedentes. El control metabólico de los pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 es un gran reto. Es fundamental conseguir un control óptimo, limitando las hipoglucemias y evitando las futuras complicaciones. Se han desarrollado sistemas de infusión y monitorización continua que personalizan la administración de insulina.

Uno de ellos es el sistema híbrido de asa cerrada MiniMed™ 670G de Medtronic, que corrige automáticamente las desviaciones de la glucosa respecto a un objetivo prefijado, modificando la infusión de insulina según las lecturas del sensor.

Objetivos. Analizar datos de control y variabilidad glucémica en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con diabetes mellitus de tipo 1 tras el inicio de

tratamiento con el sistema híbrido Medtronic MiniMed™ 670G.

Métodos. Estudio prospectivo en 27 pacientes entre 7 y 20 años que comienzan tratamiento con el sistema MiniMed™ 670G. Las variables estudiadas al inicio y a los seis meses de tratamiento fueron: hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%), glucemia media y desviación estándar de la glucosa (mg/dL), dosis total diaria de insulina (UI/kg/día), tiempo en rango 70-180 mg/dL, tiempo en hipoglucemia (<70 mg/dL, <54 mg/dL), tiempo en hiperglucemia (>180 mg/dL, >250 mg/dL) y coeficiente de variación de la glucosa CV (%).

Resultados. Se objetivó una reducción de la HbA1c, un aumento del tiempo en rango objetivo de 70-180 mg/dl y una disminución del tiempo en hiperglucemia y de la glucemia media de forma significativa. No existió un aumento significativo del tiempo en hipoglucemia y el CV se mantuvo estable.

Conclusiones. El sistema MiniMed™ 670G ayuda a mejorar el control metabólico en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con diabetes mellitus.

Palabras clave: *Diabetes mellitus de tipo 1, Pediatría, Tecnología en diabetes, Bomba de insulina,*

Correspondencia:

Estela Gil Poch, Facultativo Especialista en Pediatría. Unidad de Endocrinología Infantil, Hospital Materno Infantil. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, C/La Violeta s/n, 06010, Badajoz, Badajoz, España.
E-mail: estela.gil@salud-juntaex.es
E-mail: estelagilpochmovil@gmail.com

Monitorización continua de glucosa (CGM), Sistema híbrido de asa cerrada, Páncreas artificial, MiniMed™670G, Tiempo en rango, HbA1c

Abstract

Background. The metabolic control of patients with type 1 diabetes mellitus is a great challenge. It is essential to achieve optimal control, limiting hypoglycaemia and avoiding future complications. Continuous glucose monitoring and insulin infusion systems are being developed that optimise and personalise insulin delivery.

One of them is the Medtronic MiniMed™670G closed loop hybrid system, which automatically corrects deviations in glucose levels away from a preset target, changing insulin delivery based on sensor readings.

Objectives. To analyse control data and metabolic variability in paediatric patients and young adults with type 1 diabetes mellitus after starting treatment with the Medtronic MiniMed™ 670G closed loop system.

Methods. Prospective study in 27 patients between 7 and 20 years old who started treatment with the MiniMed™ 670G system. Study of variables at the beginning and at 6 months of treatment: HbA1c (%), mean glycaemia and standard deviation of glucose (SD) (mg/dl), total daily insulin dose (UI/kg/day), time in range 70-180 mg /dl, time in hypoglycaemia (<70 mg/dl, <54 mg/dl), time in hyperglycaemia (>180 mg/dl, >250 mg/dl) and coefficient of variation of glucose (CV) (%).

Results. A statistically significant reduction in HbA1c was observed, as well as an increase in the time in the target range of 70-180 mg/dl, a decrease in the time in hyperglycaemia and a decrease in the average blood glucose. No significant increase in time in hypoglycaemia was observed. CV remained stable.

Conclusions. The MiniMed™ 670G system improves metabolic control in paediatric patients and young adults with type 1 diabetes mellitus.

Key Words: *Type 1 diabetes mellitus, Pediatric, Diabetes technology, Insulin pump, Continuous glucose monitoring (CGM), Hybrid closed-loop, Artificial pancreas, MiniMed™670G, Time in range, HbA1c*

Introducción

La diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en niños y adolescentes. En los últimos años existe un aumento de la incidencia y la prevalencia a nivel mundial,

especialmente en menores de 5 años⁽¹⁾. La incidencia media anual en la población española es de 17,69 casos por 100.000 habitantes/año, con varias regiones por encima de 20 casos por 100.000 habitantes/año, muy superior a la habitualmente asignada a España en los estudios internacionales⁽²⁾.

Los pacientes con DM1 necesitan un tratamiento de reemplazo crónico con insulina para conseguir unos niveles de glucemia lo más cercanos posible a la normalidad, con el fin de disminuir la aparición de complicaciones agudas y crónicas⁽³⁾. Datos de series pediátricas históricas han confirmado que el vínculo entre el control glucémico y las complicaciones micro- y macrovasculares se establece ya desde la infancia⁽⁴⁾.

El objetivo actual del tratamiento de la diabetes es conseguir niveles de glucemia próximos a la normalidad, evitando episodios de hipoglucemia, con reducida variabilidad glucémica y buena calidad de vida⁽⁵⁾. La American Diabetes Association (ADA) y la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) aconsejan como objetivo de tratamiento una hemoglobina glicosilada (HbA1c) < 7% en todas las edades^(6,7).

Conseguir un buen control metabólico en los pacientes con DM1 es un gran reto. A pesar de los avances en los tratamientos en los últimos años (dispositivos de liberación continua de insulina o bombas de insulina, plumas inteligentes, insulinas con mejor perfil farmacológico y monitorización continua de glucosa), la mayoría de los pacientes no consigue alcanzar los objetivos de tratamiento recomendados por las asociaciones científicas. Además, mantienen un riesgo elevado de hipoglucemia grave, cetoacidosis diabética y complicaciones vasculares a largo plazo⁽⁸⁾. Las barreras para conseguir mejorar el control metabólico son mayores en la edad pediátrica y en la adolescencia, debido a la variabilidad en la ingesta, la realización de ejercicio físico frecuente, el menor reconocimiento de las hipoglucemias y la alta sensibilidad a la insulina, entre otros factores.

Además de las complicaciones vasculares a largo plazo como consecuencia del mal control glucémico⁽⁹⁾, los pacientes están sujetos a una serie de desventajas sociales y de salud durante la infancia. Los episodios frecuentes de hipoglucemia y la hiperglucemia sostenida se han asociado con deterioro de la memoria y peores resultados cognitivos^(10,11). Los pacientes con mal control glucémico pueden experimentar un crecimiento deficiente, especialmente durante la pubertad⁽¹²⁾, y el mal control metabólico también se ha asociado con un mayor riesgo de depresión infantil y el uso de antidepresivos⁽¹³⁾.

El uso de regímenes de tratamiento intensivo con insulina, en forma de múltiples inyecciones diarias y la infusión continua de insulina subcutánea, o bombas de insulina, se asocian con una reducción en el riesgo de desarrollar complicaciones vasculares a largo plazo ^(14,15).

Las bombas de insulina permiten adaptar el suministro de insulina a las necesidades del paciente en función de la variación en el nivel de actividad, la hora del día y las tendencias fisiológicas de hipoglucemia o hiperglucemia ⁽¹⁶⁾. Asociadas a los dispositivos de monitorización continua de glucosa, producen un gran impacto en el cuidado de las personas con DM1 ⁽¹⁷⁾.

Con el uso de la monitorización continua se revelan infinidad de nuevos datos de los perfiles de glucemia del paciente, como el llamado “tiempo en rango objetivo” (TIR). Estos datos, en asociación con los niveles de HbA1c, nos ayudan a valorar mejor los perfiles del paciente y a mejorar su tratamiento ^(18,19).

El TIR se establece entre 70-180 mg/dl y nos indica el porcentaje de tiempo que el paciente se encuentra en un rango de glucemia óptimo. Existe una correlación clínica entre la HbA1c y el TIR, de manera que una HbA1c del 7% se corresponde aproximadamente con un TIR 70-180 del 70%. Por cada variación del 10% del TIR se obtiene una modificación del 0,7% de la HbA1c. Se ha demostrado el beneficio del uso de la monitorización continua de glucosa, con mejores resultados en el control metabólico en pacientes con uso de sensor >70% a la semana ⁽²⁰⁻²³⁾.

Las nuevas y mejoradas tecnologías para el tratamiento de la diabetes continúan emergiendo y mejorando de manera rápida y segura ⁽²⁴⁾. La introducción de algoritmos específicos, que permiten la automatización de la infusión de la insulina, nos ha llevado a entrar en una nueva era del tratamiento de la diabetes, con una menor necesidad de toma de decisiones por parte del paciente ⁽⁵⁾.

Gracias a las investigaciones en tecnología aplicada a la diabetes, los futuros sistemas de infusión de insulina serán cada vez más independientes, podrán incorporar varias hormonas (insulina y glucagón) y en su algoritmo de actuación se incluirán otros datos de control (psicológicos o de comportamiento) para producir mejores predicciones ⁽⁵⁾.

La infusión automática de insulina o sistema híbrido de asa cerrada (tecnología de páncreas artificial) se caracteriza por una respuesta automática de la liberación de la insulina ajustada a los valores de la monitorización continua de glucosa. El elemento fundamental del sistema es un algoritmo de control

que traduce, a tiempo real, los datos que recibe de la monitorización continua y calcula la cantidad de insulina que debe ser administrada a través del dispositivo (bomba de insulina) ⁽¹⁵⁾.

En este sistema híbrido de asa cerrada, una parte de la infusión de la insulina es automática (la insulina basal), pero aún se requiere un recuento de carbohidratos antes de las comidas para calcular la cantidad de insulina necesaria para cubrirlos, y es el propio paciente el que activa la administración del bolo correspondiente ⁽²⁵⁾.

El sistema MiniMed™ 670G fue el primer sistema híbrido de asa cerrada comercializado y aprobado para pacientes con DM1 de más de 7 años (EE. UU., 2016; Unión Europea, 2018). Se compone de una infusora de insulina (MiniMed 670G) acoplada a un monitor continuo de glucosa (Guardian™ Sensor 3) y utiliza un algoritmo de predicción de glucemia (PID ó “proportional-integrade-derivate” por sus siglas en inglés) llamado tecnología SmartGuard™ ⁽²⁴⁾.

El sistema puede funcionar en dos modos diferentes: “modo automático” y “modo manual”:

- En el modo automático (SmartGuard™), el sistema ajusta automáticamente la infusión de insulina basal cada cinco minutos en función de las lecturas de la monitorización continua de glucosa, para alcanzar una glucemia objetivo fija de 120 mg/dl. De esta manera aumenta, disminuye o suspende la liberación de insulina. Ofrece así protección frente a la hipoglucemia e hiperglucemia, ya que permite la infusión de una cantidad de insulina variable durante las 24 horas del día en función de las necesidades personales de cada paciente. Esto ayuda a maximizar el tiempo durante el cual los niveles de glucosa se encuentran en el rango objetivo.
- En el modo manual, la liberación de la insulina no es automática, sino que existen varias basales previamente programadas que se administran a lo largo del día. El sistema en modo manual acoplado al sensor continuo de glucosa puede usar la función de suspensión predictiva (antes de hipoglucemia), en la que la infusión de la insulina basal se detiene si se prevé que en los siguientes 30 minutos se va a alcanzar un valor de glucemia por debajo del deseado.

El sistema se considera un sistema híbrido de asa cerrada porque solo automatiza la infusión de la insulina basal. Los pacientes deben introducir los hidratos de carbono de las horas de las comidas, aceptar las recomendaciones de bolos para corrección de la hiperglucemia y, de forma periódica, calibrar el sensor (al menos dos calibraciones al día) ^(24,26,27).

En el modo automático, la liberación de insulina se regula para un objetivo de glucemia fijo de 120 mg/dl, que puede ser modificado de manera puntual a 150 mg/dl en momentos de ejercicio o situaciones especiales para disminuir el riesgo de hipoglucemia ⁽²⁵⁾.

Numerosas publicaciones han demostrado la eficacia y seguridad de este sistema tanto en niños como en adultos con DM1. Los pacientes con historia de hipoglucemias o variaciones de glucosa nocturnas pueden verse particularmente beneficiados con el uso de este sistema ⁽²⁵⁻²⁹⁾.

Pacientes y métodos

Realizamos un estudio observacional prospectivo, con seguimiento a seis meses, de pacientes pediátricos y adultos jóvenes que comienzan tratamiento con infusión continua de insulina subcutánea mediante el sistema híbrido de asa cerrada MiniMed™ 670G. Los participantes, de edades entre 7 y 20 años, fueron incluidos desde tres centros hospitalarios, dos de ellos con unidades pediátricas.

El objetivo del estudio es analizar los parámetros de control metabólico y la variabilidad glucémica al inicio y tras seis meses de tratamiento.

Al inicio del tratamiento y seis meses después del uso del sistema en "modo automático", se recogieron las variables estudiadas, incluidas peso, talla y HbA1c capilar, con el sistema Afinion™. Se realizaron descargas de datos de dos semanas relacionados con la insulina y la monitorización continua, al inicio en "modo manual" y a los seis meses en "modo automático". Se recopilaron datos de las descargas: TIR 70-180 mg/dl (%), tiempo en hipoglucemia (<70 mg/dl, <54 mg/dl) (%), tiempo en hiperglucemia (>180 mg/dl, >250 mg/dl) (%), glucemia media y desviación estándar de glucosa del sensor en mg/dl, dosis total diaria de insulina (UI/kg/día) y coeficiente de variación de la glucosa (CV) (%).

Se estudiaron, además, datos de tiempo de uso del sensor y tiempo del sistema en modo automático (%).

Protocolo de estudio

La indicación principal del inicio de tratamiento con el nuevo dispositivo fue la dificultad para conseguir un buen control metabólico con el tratamiento habitual, con tendencia a valores de hiperglucemia en la mayoría de los pacientes (indicación en los pacientes en tratamiento previo con infusora y con buena adherencia, para mejora de control metabólico y disminución de la tendencia a la hiperglucemia), o la necesidad de mejora de la calidad de vida (disminuir la carga del control metabólico, en pacientes con múltiples inyecciones diarias o con tiempo de interacción elevado con el sistema anterior MiniMed™ 640G).

El protocolo se llevó a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética de investigación. Todos los pacientes firmaron previamente un consentimiento informado para el uso de sus datos para fines de investigación.

Antes de comenzar a usar el nuevo sistema, un grupo de 17 pacientes (63%) tenía tratamiento previo con el sistema MiniMed™ 640G con función de suspensión predictiva; cinco pacientes (18,5%) tenían tratamiento con múltiples dosis de insulina asociando un sistema de monitorización continua; cuatro pacientes (15%) seguían tratamiento con múltiples inyecciones diarias sin monitorización continua (con controles de glucosa capilar) y un paciente mantenía tratamiento con una infusora MiniMed640G sin monitorización continua. Ningún paciente dejó de usar el sistema durante los seis meses de seguimiento.

Los datos se recopilaron en las visitas clínicas programadas, al inicio del tratamiento, a los tres y a los seis meses.

En la primera visita se procedió al reclutamiento de cada paciente en el estudio y se recopilaron datos demográficos y de somatometría: edad, fecha de nacimiento, tiempo de evolución de la diabetes, peso, talla, tratamiento actual y HbA1c capilar.

Posteriormente, los pacientes entraron en un programa de educación y entrenamiento en el uso del sistema híbrido de asa cerrada, que incluye el sensor Guardian™Sensor3 y la bomba de insulina MiniMed670G con el algoritmo de asa cerrada híbrida, y el glucómetro CONTOUR®NEXT LINK. El sistema requiere 3-4 calibraciones al día del sensor, introducir los carbohidratos estimados para el cálculo de los bolos de las comidas y realizar controles de glucemia capilar para las correcciones de hiperglucemia.

El sistema se inició en modo manual, con suspensión predictiva antes de hipoglucemia, que se mantuvo durante 14 días, con parámetros personalizados para cada paciente, según su perfil de glucemia y su tratamiento previo. Posteriormente se activó el modo automático, administrando el sistema una infusión basal automática basada en la dosis total diaria utilizada en los 2-6 días previos y en los valores de glucosa actuales. El protocolo de programación del tratamiento en modo automático no fue homogéneo, sino adaptado al perfil de cada paciente, ya que se trata de un estudio multicéntrico de se-

guimiento clínico a pacientes en vida real, incluyendo a niños y adultos.

Se recogen datos de 14 días al inicio del tratamiento con el sistema híbrido de asa cerrada en modo manual con suspensión predictiva y se comparan con datos de 14 días a los seis meses de iniciado el tratamiento (modo automático).

Para la valoración de los datos relativos al control metabólico nos basamos en las recomendaciones internacionales de las principales sociedades (ADA/ISPAD), que proponen como objetivo un valor de la HbA1c < 7% en pacientes con DM1 en todas las edades ^(6,7), y en los documentos de consenso para la interpretación de datos de monitorización continua de glucosa: TIR 70-180 >70%, tiempo en hipoglucemia <70 mg/dl <4% (<54 mg/dl <1%), tiempo en hiperglucemia >180 mg/dl <25% (>250 mg/dl <5%) con un tiempo de uso de sensor a la semana >70%. El CV se considera óptimo si es <36%, lo que refleja una diabetes estable ⁽²⁰⁻²³⁾.

Para el estudio estadístico se utilizó la versión 19 del programa SPSS Statistics Software. Se utilizó el test *t* de Student para comparación de medias en variables relacionadas con distribución normal, comparando las variables del mismo grupo de pacientes al inicio del tratamiento y a los seis meses. Se consideró estadísticamente significativo un valor de *p* < 0,05.

Los datos fueron obtenidos a través de la plataforma de descarga Carelink System, de las historias clínicas y de las entrevistas con los pacientes en las consultas de seguimiento (al inicio del tratamiento, a los tres meses y a los seis meses).

Se realizó el análisis estadístico de los datos recogidos en el grupo general de pacientes (*n* = 27) y en varios subgrupos: por edad (<16 años y >16 años) y por datos de HbA1c (<7% y >7%).

Resultados

Un total de 27 pacientes fueron incluidos en el análisis, con un seguimiento a los seis meses tras el inicio de terapia con el sistema híbrido de asa cerrada MiniMed™ 670G, con función en modo automático.

Los datos recogidos del inicio y tras seis meses de tratamiento se resumen en la [Tabla 1](#).

Los pacientes contaban con edades comprendidas entre 7 y 20 años. Catorce pacientes de la muestra eran menores de 16 años. El 55% de los pacientes (*n* = 15) eran varones. La duración de la diabetes era de entre 1 y 17 años en el momento del estudio. Ningún paciente tenía historia previa de hipoglucemia grave.

En el inicio del tratamiento, en modo manual, los valores medios de HbA1c fueron del 7,34% (±0,85), con una glucemia media del sensor de 163,3 mg/dl (±22) y una desviación estándar de 57,5 mg/dl (±11,5), y con una dosis total diaria de 0,83 UI/kg/día (±0,15).

El TIR 70-180 mg/dl (TIR 70-180) al inicio fue del 63,2% (±14,2), con un tiempo en hipoglucemia <70 mg/dl del 1,85% (<54 mg/dl 0,44%) y un tiempo en hiperglucemia >180 mg/dl del 24,7% (>250 mg/dl 9,74%). El coeficiente de variación inicial del 32,5% evidenció una glucemia estable (<36%).

Tabla 1. Comparación de datos de control metabólico y variabilidad glucémica en el grupo general del estudio (*n* = 27) al inicio del tratamiento y a los seis meses.

| | INICIO | 6 MESES | <i>p</i> |
|--|--------------|---------------|------------------|
| HbA1c (%) | 7,34 (±0,85) | 6,97 (±0,57) | 0,002 |
| Tiempo en rango 70-180 mg/dl (%) | 63,2 (±14,2) | 72,7 (±7,3) | <0,001 |
| Tiempo en hipoglucemia <70 mg/dl (%) | 1,85 (±1,7) | 1,56 (±1,28) | 0,381 |
| Tiempo en hipoglucemia <54 mg/dl (%) | 0,44 (±0,87) | 0,33 (±0,48) | 0,542 |
| Tiempo en hiperglucemia >180 mg/dl (%) | 24,7 (±9,2) | 19,9 (±5) | 0,003 |
| Tiempo en hiperglucemia >250 mg/dl (%) | 9,74 (±7,3) | 5,22 (±3,8) | <0,001 |
| Tiempo de uso de sensor (%) | 82,5 (±13) | 85,2 (±10,2) | 0,246 |
| Tiempo en modo automático (%) | 84,4 (±12,5) | 85,5 (±9,9) | 0,607 |
| Dosis total diaria UI/kg/día | 0,83 (±0,5) | 0,84 (±0,18) | 0,698 |
| Glucemia media (sensor) mg/dl | 163,3 (±22) | 151,5 (±12,2) | 0,002 |
| GDS mg/dl | 57,5 (±11,5) | 51,3 (±9,7) | 0,004 |
| CV (%) | 32,5 (±3,6) | 33,6 (±4,2) | 0,100 |

Los valores iniciales en nuestro grupo de pacientes revelaron un control metabólico ligeramente por debajo de los principales objetivos de tratamiento recomendados (en nuestra muestra, HbA1c >7%, TIR 70-180 mg/dl <70%). A pesar de cumplir los estándares de hipoglucemia e hiperglucemia, se apreció un tiempo >250 mg/dl elevado.

En el estudio general de los parámetros relativos al control metabólico, a los seis meses de tratamiento con sistema en modo automático se objetivó una reducción estadísticamente significativa de la HbA1c hasta valores recomendados (7,34% ± 0,85 frente a 6,97% ± 0,57; $p = 0,002$) asociando un aumento significativo del TIR 70-180 mg/dl (63,2% ± 14,2 frente a 72,7% ± 7,3; $p < 0,001$).

Con el inicio de tratamiento con el sistema híbrido de asa cerrada se apreció una disminución estadísticamente significativa del tiempo en hiperglucemia >180 mg/dl (24,7% ± 9,2 frente a 19,9% ± 5; $p = 0,003$) y >250 mg/dl (9,74% frente a 5,22%; $p < 0,001$), sin evidenciarse un aumento significativo de la dosis total diaria de insulina (0,83 UI/kg/día ± 0,5 frente a 0,84 UI/kg/día ± 0,18; $p = 0,698$).

Ningún paciente tenía historia previa de hipoglucemia grave ni de hipoglucemias frecuentes. A pesar de ello, se evidenció también una disminución no significativa en el tiempo en hipoglucemia <70 mg/dl (1,85% ± 1,7 vs 1,56% ± 1,2; $p = 0,381$). No se registró ningún evento de hipoglucemia grave, y el tiempo en hipoglucemia <54 mg/dl se mantuvo <1% (0,44% frente a 0,33%; $p = 0,542$).

Con respecto a la variabilidad glucémica, existió una disminución estadísticamente significativa de la glucemia media (163,3 mg/dl frente a 151,5 mg/dl; $p = 0,002$) y de su desviación estándar (57,5 frente a 51,3; $p = 0,004$), mientras que el coeficiente de variación se mantuvo en niveles óptimos y estable (32,5% frente a 33,6%; $p = 0,1$).

El tiempo de uso del sensor y el tiempo en modo automático semanal se mantuvieron dentro de los niveles recomendados (>70%). En el inicio, el tiempo medio de uso de sensor fue de un 82,5% (± 13), y se mantuvo a los seis meses en un 85,2% (± 10,2); $p = 0,246$. El tiempo en modo automático se analizó a los tres y a los seis meses del inicio del tratamiento, y fue de un 84,4% (± 12,5) y de 85,5% (± 9,9) respectivamente, en valores óptimos y sin aumento significativo ($p = 0,607$).

Durante el seguimiento no se registraron eventos de hipoglucemia grave ni de cetoacidosis. Ningún paciente requirió hospitalización por descompensación metabólica.

Se analizaron los resultados en los subgrupos de pacientes adolescentes y adultos jóvenes (mayores de 16 años [$n = 13$]) y en los pacientes pediátricos menores de 16 años ($n = 14$). Se observó que los datos relativos al control metabólico mejoran de manera significativa y son más evidentes en el subgrupo de pacientes pediátricos (<16 años) (Tabla 2): la HbA1c media mejoró significativamente a los seis meses (7,7% ± 0,82 frente a 7,2% ± 0,53; $p = 0,001$), al igual que el TIR 70-180 (56,2% ± 12 frente a 70,7% ± 6,2, $p < 0,001$). La glucemia media se redujo de manera significativa a los seis meses (172,7 mg/dl ± 21,7 frente a 154,5 mg/dl ± 12, $p = 0,001$). Se produjo una reducción significativa del tiempo en hiperglucemia >180 mg/dl (28,8% frente a 21,2%, $p < 0,05$) y >250 mg/dl (12,7% frente a 5,8%, $p < 0,001$) sin aumentar de forma significativa la dosis total diaria de insulina (0,88 UI/kg/día frente a 0,9 UI/kg/día, $p = 0,487$) con variabilidad glucémica estable (CV 34% frente a 34,7%, $p = 0,530$) y mejoría significativa de la desviación estándar de la glucemia media (61,8 frente a 53,9, $p = 0,005$). El tiempo en hipoglucemia <70 mg/dl y <54 mg/dl se mantuvo en rangos objetivo al inicio y a los seis meses (1,6% frente a 1,5%, 0,5% frente a 0,35%, respectivamente, sin variación significativa). En este grupo de pacientes, el tiempo de uso del sensor fue >80%/semana y se mantuvieron en modo automático en >80% del tiempo de uso.

En el grupo de pacientes mayores de 16 años se objetivó una mejoría no significativa del control metabólico, debido a que ya presentaban datos de buen control y estabilidad glucémica al inicio del tratamiento con sistema híbrido: HbA1c <7%, TIR 70-180 >70%, tiempo en hiperglucemia >180 mg/dl <25%, tiempo en hipoglucemia <70 mg/dl <4% y CV <36%. En este grupo de pacientes, el tiempo de uso del sensor y el tiempo en modo automático fueron cercanos al 90%.

Por último, se realizó el análisis en dos subgrupos divididos según el nivel de HbA1c como marcador de control metabólico (>7% frente a <7%).

En el grupo de pacientes con peor control metabólico (HbA1c >7%, $n = 17$) se evidenció de manera significativa una reducción de la HbA1c (7,8% ± 0,61 frente a 7,2% ± 0,44; $p < 0,001$) traducido en un aumento significativo del TIR 70-180 (56,3% ± 11 frente a 70,4% ± 5,7, $p < 0,001$), en una reducción significativa del tiempo en hiperglucemia >180 mg/dl y >250 mg/dl (29% frente a 21,8%, $p < 0,001$) y en una mejora significativa de la glucemia media y desviación estándar (174 mg/dl frente a 155 mg/dl, $p < 0,001$) y 61,8 frente a 53,3, $p < 0,001$). No existió un aumento significativo de hipoglucemias (1,5% frente a 1,2%, $p = 0,452$) y se mantuvo el CV <36% (Tabla 3). En todos los pacientes, el uso del sensor fue adecuado (>70%) y se mantuvo durante el seguimiento.

Tabla 2. Comparación de datos de control metabólico y variabilidad glucémica en el subgrupo de pacientes <16 años (n=14) al inicio del tratamiento y a los 6 meses.

| | INICIO | 6 MESES | p |
|--|---------------|---------------|------------------|
| HbA1c (%) | 7,78 (±0,82) | 7,23 (±0,53) | 0,001 |
| Tiempo en rango 70-180 mg/dl (%) | 56,2 (±12,0) | 70,7 (±6,2) | <0,001 |
| Tiempo en hipoglucemia <70 mg/dl (%) | 1,64 (±1,69) | 1,57 (±1,34) | 0,856 |
| Tiempo en hipoglucemia <54 mg/dl (%) | 0,5 (±0,85) | 0,35 (±0,49) | 0,547 |
| Tiempo en hiperglucemia >180 mg/dl (%) | 28,8 (±8,6) | 21,2 (±5) | 0,001 |
| Tiempo en hiperglucemia >250 mg/dl (%) | 12,7 (±7,2) | 5,8 (±4,0) | <0,001 |
| Tiempo de uso de sensor (%) | 80,2 (±15,2) | 82,2 (±13,2) | 0,582 |
| Tiempo en modo automático (%) | 85,6 (±12,6) | 83,9 (±12,5) | 0,571 |
| Dosis total diaria U/kg/día | 0,87 (±0,14) | 0,90 (±0,20) | 0,487 |
| Glucemia media (sensor) mg/dl | 172,7 (±21,7) | 154,5 (±12,0) | 0,001 |
| GDS mg/dl | 61,8 (±11,0) | 53,9 (±10,3) | 0,005 |
| CV (%) | 34,0 (±3,1) | 34,7 (±4,6) | 0,530 |

Tabla 3. Comparación de datos de control metabólico y variabilidad glucémica en el subgrupo de pacientes con HbA1c >7% (n=17) al inicio de tratamiento y a los 6 meses.

| | INICIO | 6 MESES | p |
|--|--------------|--------------|------------------|
| HbA1c (%) | 7,75 (±0,61) | 7,27 (±0,44) | 0,001 |
| Tiempo en rango 70-180 mg/dl (%) | 56,3 (±11,0) | 70,4 (±5,7) | <0,001 |
| Tiempo en hipoglucemia <70 mg/dl (%) | 1,58 (±1,6) | 1,29 (±0,84) | 0,452 |
| Tiempo en hipoglucemia <54 mg/dl (%) | 0,41 (±0,79) | 0,35 (±0,49) | 0,547 |
| Tiempo en hiperglucemia >180 mg/dl (%) | 29,0 (±7,3) | 21,2 (±5) | 0,001 |
| Tiempo en hiperglucemia >250 mg/dl (%) | 12,5 (±6,9) | 5,9 (±4,0) | <0,001 |
| Tiempo de uso de sensor (%) | 79,8 (±13,7) | 82,0 (±11,3) | 0,482 |
| Tiempo en modo automático (%) | 82,8 (±11,8) | 81,9 (±10,4) | 0,732 |
| Dosis total diaria U/kg/día | 0,86 (±0,14) | 0,88 (±0,20) | 0,694 |
| Glucemia media (sensor) mg/dl | 174 (±18,2) | 155 (±9,8) | <0,001 |
| GDS mg/dl | 61,8 (±9,4) | 53,3 (±9,1) | 0,001 |
| CV (%) | 33,1 (±3) | 34,1 (±4) | 0,275 |

En el subgrupo de pacientes con mejor control metabólico (HbA1c <7%, n = 10) se observó una reducción no significativa del tiempo en hipoglucemia <70 mg/dl (2,3% frente a 2%, p = 0,656) sin incremento significativo de los valores de HbA1c (6,4% frente a 6,4%, p = 0,950), sin disminución significativa en el tiempo en rango objetivo 70-180 (74,9% frente a 76,7%, p = 0,620) y sin aumento significativo del tiempo en hiperglucemia >180 mg/dl (17,4% frente a 16,8%, p = 0,806). Se comprobó

en este grupo de pacientes los mayores tiempos de uso del sensor (90,5%) y tiempo en modo automático (91,6%).

Discusión y conclusiones

El tratamiento de la DM1 y sus complicaciones representa una gran carga física y psicológica para los pacientes con diabetes y para la sociedad⁽³⁰⁾, y

a medida que aumenta el número de pacientes afectados, también aumentan los costes sanitarios asociados. Es esencial que las terapias para la DM1 evolucionen y se optimicen, para permitir la mejor calidad de vida de los pacientes y un uso eficaz de los recursos sanitarios, minimizando al mismo tiempo el riesgo de complicaciones⁽²⁵⁾. Las tecnologías aplicadas al tratamiento de la DM1 han experimentado un gran avance en la última década. El desarrollo de esta tecnología es esencial para la gestión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes^(5,31-35).

El sistema híbrido de asa cerrada MiniMed™ 670G es el primer sistema semiautomático comercializado. Supone un importante avance en el manejo de la DM1 y puede ayudar a mejorar el control metabólico. Su uso es particularmente interesante en niños, si consideramos el potencial beneficio en la gran carga física y psicológica diaria que supone la diabetes para padres y cuidadores^(27, 35).

Múltiples estudios demuestran que el sistema híbrido de asa cerrada es efectivo para niños, adolescentes y adultos, y que puede ser beneficioso para mejorar el control metabólico, sin asociar episodios de hipoglucemia grave o cetoacidosis. También ha demostrado que reduce la variabilidad glucémica, lo que tiene grandes implicaciones sobre el estrés oxidativo celular y la aparición de complicaciones vasculares a largo plazo^(24-29,36,37).

Nuestro estudio presenta como limitaciones una muestra pequeña de pacientes ($n < 30$) y heterogénea, al tratarse de pacientes pediátricos y adultos y que proceden de tres hospitales de seguimiento. A pesar de ello, los resultados de nuestro estudio apuntan a que el sistema híbrido de asa cerrada MiniMed™ 670G ayuda a mejorar el control metabólico de pacientes pediátricos y adultos jóvenes con DM1, independientemente de su tratamiento previo y tiempo de evolución de la enfermedad. El porcentaje de tiempo de uso del sensor en nuestros pacientes ha sido alto (>80%), y esto ha sido asociado a mejores resultados en cuanto a control glucémico.

Los mejores resultados de nuestro estudio se han observado en los pacientes pediátricos (<16 años) y en los que tienen un control metabólico deficiente (HbA1c >7%), y es significativa la mejoría de los parámetros de control glucémico.

El análisis de resultados muestra que el uso del sistema aumenta el porcentaje de tiempo en rango objetivo y mejora los niveles de HbA1c, sin aumentar el riesgo de hipoglucemia en todos los grupos de pacientes.

En los últimos años se han desarrollado sistemas de tratamiento que protegen frente a las hipogluce-

mias, desde los dispositivos de monitorización continua, con información del perfil de glucemia del paciente a tiempo real, hasta infusoras con suspensión en hipoglucemia y para prevención de ésta, y los nuevos sistemas semiautomáticos con administración de insulina personalizada a cada perfil de paciente^(5,38,39).

Nuestra población escogida es heterogénea, y los datos iniciales revelan un control metabólico que no logra los objetivos de tratamiento. A pesar de ello, nuestros pacientes no presentan hipoglucemias frecuentes ni datos de hipoglucemias graves. Con el inicio del sistema MiniMed™ 670 se consigue en ellos una mejoría significativa del control metabólico.

En el subgrupo de pacientes con buen control no se aprecia esta mejoría, ya que al inicio ya cumplían los objetivos establecidos. Esto podría explicarse por el uso en la mayoría de los pacientes de sistema con suspensión predictiva antes de hipoglucemia y de monitorización continua previo al cambio al sistema híbrido de asa cerrada. En este grupo de pacientes, los resultados reflejan el mantenimiento del buen control, la adaptación de los pacientes al tratamiento con sistema semiautomático y la mejora de su calidad de vida, ya que mantienen el buen control metabólico, reduciendo la toma de decisiones y la necesidad de un control continuo e interacción con la bomba de insulina.

Aunque no está recogido como dato objetivo en nuestro estudio, hemos comprobado en nuestra práctica clínica diaria y con el seguimiento de estos pacientes la mejoría subjetiva en su calidad de vida a través de datos de la entrevista clínica. Al tratarse de un sistema semiautomático, la mayor parte del día el dispositivo es el encargado de modificar la infusión de la insulina. El paciente solo tiene que introducir los carbohidratos de las comidas y calibrar dos o tres veces al día. Esto supone “dejar actuar” al sistema, y para muchos pacientes se aligera la carga diaria del control de sus niveles de glucemia minuto a minuto. Las referencias de mejoría en la entrevista clínica de seguimiento han sido subjetivas y especialmente en relación con la calidad del sueño de los padres de los pacientes pediátricos más pequeños.

En resumen, la tecnología en el campo de la diabetes está en continuo avance, permite mejorar el control metabólico de los pacientes con diabetes y les facilita la gestión de la enfermedad. La capacidad de este sistema de aumentar, disminuir o suspender la infusión de la insulina de manera automática y segura representa un avance muy importante en el tratamiento de la DM1 para los individuos que la padecen, sus familiares y los profesionales sanitarios^(5,36,40).

Los actuales sistemas híbridos de asa cerrada constituyen un avance importante en el camino para lograr una tecnología que simule un páncreas artificial para el tratamiento de la DM1.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias bibliográficas

1. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet* 2018; 391: 2449-2462.
2. Conde Barreiro S, Rodríguez Rigual M, Bueno Lozano G, López Siguero JP, González Pelegrín B, Rodrigo Val MP, et al. [Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in children in Spain]. *An Pediatr (Barc)* 2014; 81: 189; e1-189.e12.
3. Faulds ER, Zappe J, Dungan KM. Real-world implications of hybrid close loop (HCL) insulin delivery system. *Endocr Pract* 2019; 25: 477-484.
4. Olsen B, Johannesen J, Sjølie A, Borch-Johnsen K, Hougaard P, Thorsteinsson B, et al. Metabolic control and prevalence of microvascular complications in young Danish patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16: 79-85.
5. Barrio Castellanos R, Ros Pérez P. Tecnología en la diabetes tipo 1 en la edad pediátrica. *Pediatr Integral* 2020; XXIV: 241-247.
6. American Diabetes Association. Children and adolescents: standards of medical care in diabetes 2020. *Diabetes Care* 2020; 43 (Suppl 1): S163-S182.
7. 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; 19: 105-114.
8. Garg 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; 19: 155-163.
9. Diabetes Control Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
10. Arbelaez AM, Semenkovich K, Hershey T. Glycemic extremes in youth with T1DM: the structural and functional integrity of the developing brain. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 541-553.
11. Tonoli C, Heyman E, Roelands B, Pattyn N, Buyse L, Piacentini MF, et al. Type 1 diabetes-associated cognitive decline: a meta-analysis and update of the current literature. *J Diabetes* 2014; 6: 499-513.
12. Marcovecchio ML, Heywood JJ, Dalton RN, Dungan DB. The contribution of glycemic control to impaired growth during puberty in young people with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Pediatr Diabetes* 2014; 15: 303-308.
13. Plener PL, Molz E, Berger G, Schober E, Mönkemöller K, Denzer C, et al. Depression, metabolic control, and antidepressant medication in young patients with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2015; 16: 58-66.
14. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care* 2016; 39: 686-693.
15. Dovc K, Battelino T. Evolution of diabetes technology. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2020; 49: 1-18.
16. Jackson C, Wernham E, Elder C, Wright N. Early glycaemic control is predictive of long-term control: a retrospective observational study. *Pract Diabetes* 2013; 30: 16-18.
17. Korkmaz Ö, Demir G, Cetin H, Mecidow I, Atik Altinok Y, Özen S, et al. Effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion pump therapy during five years of treatment on metabolic control in children and adolescent with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2018; 10: 147-152.

18. Valenzano M, Cibrario Bertolotti I, Valenzano A, et al. Time in range–A1c hemoglobin relationship in continuous glucose monitoring of type 1 diabetes: a real-world study. *BMJ Open Diab Res Care* 2021;9:e001045. doi:10.1136/bmjrc-2019-001045.
19. Beato-Víbora PI, Gil-Poch E, Galán-Bueno L, Lázaro-Martín L, Arroyo-Díez FJ. The incremental benefits of the predictive low-glucose suspend function compared to the low-glucose suspend function as automation against hypoglycemia in sensor-augmented pump therapy. *J Diabetes Sci Technol* 2018; 12: 1241-1243.
20. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, Kollman C, Carlson AL, Johnson ML, et al. The relationships between time in range, hyperglycemia metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol* 2019; 13: 614-626.
21. Danne TH, Nimri R, Battelino T, Close KL, DeVries JH, Garg S, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2017; 40: 1631-1664.
22. 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; 42: 400-405.
23. Battelino T, Danne TH, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck B, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the International Consensus on Time Range. *Diabetes Care* 2019; 42: 1593-1603.
24. Knebel T, Neumiller JJ. Medtronic MiniMed 670G hybrid closed-loop system. *Clin Diabetes* 2019; 37: 94-95.
25. Saunders A, Messer LH, Forlenza GP. MiniMed 670G hybrid closed loop artificial pancreas system for the treatment of type 1 diabetes mellitus: overview of its safety and efficacy. *Expert Rev Med Devices* 2019; 16: 845-853.
26. de Bock M. Effect of 6 months hybrid closed-loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes: a randomised controlled trial protocol. *BMJ Open* 2018; 8: e020275.
27. 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; 21: 11-19.
28. 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: 1321-1329.
29. 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; 42: 2190-2196.
30. Lawes T, Franklin V, Farmer G. HbA1c tracking and bio-psychosocial determinants of glycaemic control in children and adolescents with type 1 diabetes: retrospective cohort study and multilevel analysis. *Pediatr Diabetes* 2014; 15: 372-383.
31. Pala L, Dicembrini I, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion vs modern multiple injection regimens in type 1 diabetes: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Diabetol* 2019; 56: 976-980.
32. Barbed Ferrández SM, Montaner Gutiérrez T, Larramona Ballarín G, Ferrer Lozano M, Lou Francés GM. Impacto en el bienestar percibido por cuidadores de niños y adolescentes con diabetes tipo 1 mediante la utilización de sistemas de medición de glucosa intersticial. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2021; 68: 243-250.
33. Barrio Castellanos R. Avances en el tratamiento de la diabetes tipo 1 pediátrica. *An Pediatr (Barc)* 2021; 94: 65-67.
34. Torres Lacruz M, Barrio Castellanos R, García Cuartero B, Gómez Gila A, González Casado I, Hermoso López F, et al.; Grupo de Trabajo de Diabetes Pediátrica de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Estado actual y recomendaciones sobre la utilización de los sistemas de monitorización continua de glucosa en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1. *An Pediatr (Barc)* 2011; 75: 134.e1-134.e6.
35. Musolino G. 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. *Psychological Aspects of Diabetes. Pediatr Diabetes* 2019; 20: 794-799.
36. Anderson SM, Dassau E, Raghinaru D, Lum J, Brown SA, Pinsky JE, et al. The International Diabetes Closed-Loop Study: testing artificial pancreas component interoperability. *Diabetes Technol Ther* 2019; 21: 73-80.

37. 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: 1707-1717.
38. Beck RW, Bergenstal RM, Laffel LM, Pickup JC. Advances in technology for management of type 1 diabetes. *Lancet* 2019; 394: 1265-1273.
39. Nimri R, Nir J, Phillip M. Insulin pump therapy. *Am J Ther* 2020; 27: e30-e41.
40. Kovatchev B. Automated closed-loop control of diabetes: the artificial pancreas. *Bioelectronic Medicine* 2018; 4: 14.