

Nuevas tecnologías y nuevos retos en la diabetes en la edad pediátrica

New technologies and new challenges in diabetes in the paediatric age

Blanca Guijo Alonso, Khusama Alkadí Fernández, Rosa Yelmo Valverde, Victoria Pérez Repiso, Beatriz García Cuartero

Unidad de Endocrinología y Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid (España)

Resumen

La necesidad de mejorar el cuidado de la diabetes, unida a la expansión del mundo tecnológico, ha resultado en nuevos avances en este sentido. Esto ha facilitado, un control más estricto de la enfermedad en las personas con diabetes mellitus de tipo 1, con especial importancia durante la edad pediátrica. La monitorización de glucosa se ha convertido en una herramienta clave para el control glucémico. En cuanto a la administración de insulina, hemos avanzado desde los sistemas tradicionales a las nuevas plumas de insulinas inteligentes, capaces de mejorar la adherencia al tratamiento. Pero sin duda, ha sido la monitorización continua de glucosa intersticial (MCG) la herramienta clave en esta evolución, contribuyendo a la implementación de los sistemas híbridos de asa cerrada, que permiten automatizar la dosificación de insulina combinando la MCG y la terapia con infusión subcutánea continua de insulina a través de un algoritmo que simula un funcionamiento más próximo a lo que sería la perfección de la actividad pancreática. Con todo ello, se ha logrado una mejora en el control metabólico, una disminución de la carga de la diabetes y una mayor calidad de vida. Sin embargo, este cambio hacia los dispositivos tecnológicos, también supone un reto tanto para pacientes y familiares como para profesionales sanitarios, que precisarán de una formación especializada y en continua actualización.

Correspondencia:

Beatriz García Cuartero,
Unidad de Endocrinología y Diabetes Pediátrica,
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España
bgcuartero@salud.madrid.org

Palabras clave: diabetes mellitus, Tipo 1 (DM1), monitorización continua de glucosa (MCG), sistemas híbridos avanzados de asa cerrada (AHCL), avances tecnológicos en diabetes

Abstract

The need to improve diabetes care, together with the progress made in the world of technology, has led to new important advances in this field. This has made it easier to accomplish a stricter control of diabetes, especially during the paediatric age. Glucose monitoring has become crucial for glycaemic control. As regards insulin administration, the main modifications have been the shift from traditional systems to new smart insulin pens, capable of improving therapy adherence. Without a doubt, the main progress in this evolution has been continuous glucose monitoring (CGM), which contributes to the implementation of hybrid closed-loop systems, through an algorithm that attempts to simulate the activity of the pancreas as closely as possible. All this has resulted in better metabolic control, a decrease in the burden of diabetes and an improved quality of life. However, it also represents a challenge for patients and their relatives as well as for health professionals, who will require specialised and continuously updated training.

Key Words: Diabetes mellitus, Type 1 (DM1), Continuous Glucose Monitoring (CGM), Advanced Hybrid Closed-Loop Systems (AHCL), Technology advances in diabetes

Introducción

La diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) es una afección endocrina crónica relacionada con la deficiencia de insulina, que resulta de la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas. Durante la edad pediátrica, la variabilidad glucémica y los cambios de requerimientos de insulina suponen un reto diario para las personas con diabetes ⁽¹⁾. La necesidad de mejorar el cuidado de la diabetes, unida a la adaptación de los jóvenes al mundo de la tecnología, ha impulsado una extensa investigación de nuevos dispositivos aplicados a la diabetes en los últimos años.

Sin duda, los avances tecnológicos, en particular en los últimos 10 años, han supuesto un salto cualitativo en el manejo de la enfermedad, tanto en la optimización del control metabólico como en la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Sin embargo, esto también conlleva un gran reto tanto para el profesional sanitario como para los pacientes y sus familias, haciendo necesario programas más extensos y complejos de educación diabetológica, y una continua puesta al día.

Es necesario un control metabólico más preciso de la diabetes desde la infancia con el fin de evitar complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo y lograr optimizar la calidad de vida de los pacientes ⁽²⁻⁴⁾.

El objetivo de este artículo es revisar los avances en el control de la glucosa y en la administración de insulina, particularmente en los sistemas híbridos que combinan ambos para automatizar la administración de insulina.

Sistemas de medición de glucosa

En las tres últimas décadas, se han mejorado los métodos de control de la glucosa: desde el análisis de orina antes de la década de los ochenta hasta el autocontrol de las concentraciones de glucosa en la sangre con un medidor de glucosa en sangre portátil, introducido en 1978, y la monitorización continua de la glucosa, introducida en 1999 ⁽⁵⁾.

Monitorización de la glucosa

La introducción de la monitorización continua de la glucosa intersticial (MCG) ha sido quizá el avance con mayor impacto en el control del paciente con diabetes, en particular en pediatría, y permite dejar poco a poco de lado los controles de glucemia capilar.

Estos dispositivos incluyen un sensor desechable que mide la concentración de glucosa en el líquido

intersticial y un transmisor que almacena los valores de glucosa o los envía a un receptor, móvil o reloj inteligente, y potencialmente a la nube. La concentración de glucosa en el líquido intersticial, por lo general, se aproxima a la glucosa en la sangre, particularmente cuando los valores son estables, con un retraso de las concentraciones de glucosa en la sangre de aproximadamente cuatro minutos de promedio en dispositivos de MCG ⁽⁶⁾.

Dos ensayos aleatorizados presentaron resultados ya en 2019 en la reunión de la Asociación Estadounidense de Diabetes, en los que se demostró la eficacia del uso de la MCG para reducir la hiperglucemia, la hipoglucemia o ambas, en niños menores de 8 años (NCT02912728) y en adolescentes y adultos jóvenes de 14 a 24 años (NCT03263494). Datos recientes han demostrado que el uso de la MCG en tiempo real reduce la hemoglobina glucosilada (HbA1c) y aumenta el tiempo en rango en adolescentes y adultos jóvenes y, en niños menores de 8 años, se asocia con un menor riesgo de hipoglucemia ⁽⁷⁻⁹⁾. Existe una fuerte relación entre la frecuencia de la monitorización de la glucosa en la sangre y el control glucémico ⁽⁹⁻¹⁴⁾. Según las recomendaciones de la Asociación Estadounidense de Diabetes en la última reunión de 2022, los niveles de glucosa de todos los niños y adolescentes con diabetes de tipo 1 deben determinarse 6-10 veces al día mediante glucosa en la sangre o MCG (grado de evidencia B). Asimismo, se debería ofrecer monitorización continua de glucosa en tiempo real o escaneada intermitente para el control de la diabetes en jóvenes con diabetes que son capaces de usar el dispositivo de manera segura, ya sea auto-suficiente o con cuidadores ⁽¹⁵⁾.

Los sensores de MCG en tiempo real incluyen el Dexcom G6® y la nueva versión Dexcom G7® que combina en el mismo diseño sensor y transmisor (Dexcom, San Diego, CA, EE. UU.); ambos realizan mediciones cada cinco minutos y tienen la posibilidad de establecer alarmas predictivas, además de las alarmas en hiper- o hipoglucemia, así como la opción de compartir datos con los cuidadores. En comparación con estos, Dexcom One® tiene una conectividad más accesible a la MCG en tiempo real, con mediciones cada cinco minutos, pero sin alarmas predictivas, con la peculiaridad de que requiere un teléfono móvil compatible y sin posibilidad de compartir datos con los cuidadores por el momento. De la mano de Medtronic, los sensores Guardian Sensor 3® y la reciente versión actualizada Guardian Sensor 4® (Medtronic, Northridge, CA, EE. UU.), tienen tanto alarmas predictivas como en hiper- o hipoglucemia. El sistema Eversense® (Senseonics, Germantown MD, EE. UU.) tiene un sensor que se implanta de forma quirúrgica completamente debajo de la piel ⁽⁵⁾. Hasta el momento, Abbott FreeStyle Libre® (Abbott Diabetes Care, Alameda,

CA, EE. UU.) disponía de una variación de MCG a demanda 'sistema Flash', en los que la medición de glucosa se realiza mediante escaneo intermitente. Sin embargo, desde abril de 2022 está disponible en España la última versión de la casa comercial, FreeStyle Libre 3®, que eleva la tecnología a la funcionalidad completa de MCG, porque no requiere ningún escaneo de sensor para proporcionar lecturas de glucosa minuto a minuto, aunque no dispone de alarmas predictivas (Tabla 1).

Sistemas de administración de insulina

El mayor reto en el tratamiento de la diabetes con insulina es simular el perfecto funcionamiento del páncreas.

La mayoría de las personas con DM1 recibe insulina a través de múltiples dosis diarias, lo que implica una insulina basal de acción prolongada y una insulina de acción rápida que se administra en forma de bolos con las comidas, o mediante infusión subcutánea continua de insulina, comúnmente llamada terapia con bomba de insulina. A pesar de los numerosos avances tecnológicos en los últimos años, la forma de administración de la insulina, sin embargo, no ha variado y continúa siendo subcutánea hoy en día, por lo que los dispositivos para la administración son de gran importancia. Las plumas de insulina han evolucionado sólo durante las últimas décadas (las plumas duraderas y reutilizables y las precargadas desechables) y, más recientemente, se han desarrollado las plumas de insulina inteligen-

tes, con mayor precisión de dosificación y mejoría de la adherencia (16).

Uno de los mayores problemas de la vía subcutánea es que puede provocar dolor y molestias en el paciente, lo que impacta negativamente en la adherencia terapéutica. Además, los complejos horarios que deben seguir las personas con diabetes para imitar la secreción fisiológica de insulina representan un obstáculo vital que aún debe abordarse. Para ello, se han explorado otras vías de administración, entre ellas, la ruta intranasal, disponible en una preparación de insulina inhalada, con evidencia de su seguridad, ya que los efectos adversos, como la hipoglucemia, fueron prácticamente inexistentes, pero se ha usado muy poco (17). También se han realizado estudios con insulina oral con resultados equivalentes al tratamiento estándar; sin embargo, han presentado problemas metodológicos de validez interna y externa (18).

Se están estudiando otras alternativas, como las insulinas semanales con un régimen de titulación sencillo, con una mejoría en la adherencia y en el control glucémico (19). El desarrollo de insulinas hepatoselectivas podría reducir el riesgo de hipoglucemia, sin detrimento para el control metabólico (20). Aún en líneas de investigación, las insulinas sensibles a la glucosa podrían suponer otro gran avance en la terapia insulínica (21,22).

Actualmente, el hecho de contar con insulinas de acción ultrarrápida como Fiasp® (Faster aspart, aprobada por Unión Europea para niños mayores

Tabla 1. Características de los sistemas de monitorización de glucosa.

	Dexcom®G6	Dexcom® G7	Guardian Connect t/ Sensor 3 (Medtronic®)	Guardian Connect/ Sensor 4 (Medtronic®)	Eversense (Senseonics®)	Freestyle Libre 2 (Abbott®)	Freestyle Libre 3 (Abbott®)
Tipo de sensor	Monitor continuo de glucosa	Monitor continuo de glucosa	Monitor continuo de glucosa	Monitor continuo de glucosa	Monitor continuo de glucosa	Escaneo intermitente	Monitor continuo de glucosa
Localización	Inserción subcutánea	Inserción subcutánea	Inserción subcutánea	Inserción subcutánea	Implante subcutáneo (cirugía)	Inserción subcutánea	Inserción subcutánea
Vida media	10 días	14-15 días	7 días	7 días	180 días (UE)	14 días	14 días
Calibración	No	No	2/día	No	2/día	No	No
Alarmas y alertas	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Alta y baja opcionales	Alarmas opcionales
Compartir datos	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

de un año en septiembre de 2019) y Lyumyev™[®] (insulina lispro ultrarrápida, URLi, aprobada en EE.UU. en junio de 2020), tanto para el tratamiento con múltiples dosis diarias como con bombas de insulina, permiten mejorar el control glucémico posprandial ⁽²³⁾.

Plumas de insulina inteligentes, ‘smart pen’

Uno de los problemas clave para los pacientes con DM1 tratados con múltiples dosis diarias es la falta de adherencia al tratamiento por omisión de dosis o administración a destiempo ^(24,25). Además, el hecho de no disponer de información acerca de la insulina activa puede provocar la superposición de bolos y, con ello, favorecer la hipoglucemia.

Estos sistemas son plumas de insulina digitales conectadas que transmiten automáticamente información sobre la hora y la cantidad de insulina administrada al dispositivo móvil del usuario, y pueden recordar la dosis de insulina, así como ayudar a calcular el bolo. Los datos clínicos se transfieren a través de Bluetooth a una aplicación disponible para teléfonos inteligentes ⁽¹⁶⁾. Suponen una herramienta de gran utilidad no sólo para el paciente, sino también para el profesional sanitario, que puede recopilar información y colaborar en la toma de decisiones con el paciente.

El primer estudio de resultados clínicos con una pluma de insulina inteligente se documentó en 2020 ⁽²⁶⁾. Esta investigación se llevó a cabo en Suecia e indicó que, entre los pacientes con DM1 que usaban plumas de insulina inteligentes, los resultados clínicos mejoraron, incluso con costes más bajos en comparación con la atención estándar. Lo que es aún más importante, esta y otras investigaciones destacan el potencial beneficio de las plumas de insulina inteligentes en el control glucémico, y en la disminución de la variabilidad glucémica y del olvido de bolos ^(26,27).

En 2017, la primera pluma inteligente de insulina del mundo fue aprobada por la Food and Drug Administration en EE. UU., InPen™[®] (Companion Medical, San Diego, Ca, EE. UU.) que empleaba Bluetooth[®], y en noviembre de 2020, Medtronic lanzó una nueva versión que combina la pluma con una aplicación para teléfono inteligente que registra y almacena los datos de inyecciones de insulina, e incluso es capaz de recomendar dosis, así como de mostrar la glucemia y los datos relacionados en la aplicación ⁽¹⁶⁾. Posteriormente, surgieron en el mercado varias plumas de insulina inteligentes nuevas, ESYSTA[®] (Emperra), Pendiq 2.0[®] (Pendiq) y NovoPen[®] Echo Plus (Novo Nordisk).

Hasta ahora, las plumas estaban diseñadas para usarlas con análogos de acción rápida. Sin embargo, se prevé que, a lo largo de este año 2022, Novo Nordisk ponga a disposición de los pacientes NovoPen[®] 6 para la administración del análogo de acción prolongada Tresiba[®] (Novo Nordisk) (Tabla 2).

Terapia con infusión subcutánea de insulina (ISCI)

La terapia con bomba de insulina lleva disponible más de 40 años. La mayoría de las bombas de insulina requiere un catéter desde la bomba hasta el sitio de infusión, pero existe una alternativa (bomba parche) en la que la insulina se administra directamente desde una cápsula adherida a la piel, con un equipo de infusión integrado o muy corto. La tecnología de la terapia con infusión subcutánea continua de insulina ha mejorado en numerosos aspectos, incluida la capacidad de programar múltiples tasas basales diferentes durante el día y la noche, y administrar bolos de insulina en las comidas con diferentes patrones, como bolos duales, cuadrados o extendidos ⁽²⁸⁾.

La efectividad de la terapia con bomba de insulina frente a múltiples dosis diarias ha sido objeto de debate durante muchos años ⁽²⁸⁾. Una de las evidencias más sólidas de la eficacia de la terapia con bomba proviene de una metarregresión del tamaño medio del efecto (diferencia de HbA1c o índice de tasa de hipoglucemia grave) entre estas dos técnicas. Este estudio mostró que la terapia con bomba de insulina tuvo un efecto beneficioso en la reducción de las concentraciones de HbA1c, particularmente en pacientes con HbA1c elevadas, y en la frecuencia de hipoglucemia grave, especialmente en pacientes con antecedentes de hipoglucemia grave y/o frecuente ⁽²⁹⁾.

Aunque la terapia con infusión subcutánea continua de insulina es segura, teóricamente, podría aumentar el riesgo de cetosis y cetoacidosis diabética por problemas con el equipo de infusión (desalojo y oclusión), y, por lo tanto, éstos deben reconocerse y manejarse de forma precoz ^(5,11). Las barreras más comunes para la aceptación de la terapia con bomba en niños y adolescentes son las preocupaciones sobre la interferencia física del dispositivo, la efectividad terapéutica y la carga financiera que puede suponer en algunos casos ⁽¹⁵⁾. De cara a un futuro, es necesario investigar alternativas de mejora y otras opciones que logren dar respuesta a las cuestiones no solventadas por la tecnología disponible en el momento actual.

Tabla 2. Plumaz inteligentes.

	NovoPen Echo Plus	NovoPen 6	InPen	Pendiq 2.0	ESYSTA BT Pen
Insulina	Humalog®, NovoRapid®, Fiasp®	NR penfill®	NR penfill®	Todas salvo NPH y premezclas	Todas salvo NPH y premezclas
Dosificación	0,5 UI	1 UI	0,5 UI	0,1 UI	1 UI
Dosis máxima	30 UI	60 UI	30 UI	60 UI	60 UI
Información de insulina activa	No	No	Sí	No	No
Información de la última dosis de la insulina	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Conectividad con MCG	Firmados acuerdos globales	Firmados acuerdos globales	Sí	No	No
Integración con Libreview	Sí	Sí	No	No	No
Calculador de bolos	No	No	Sí	No	No
Conectividad	NFC	NFC	Bluetooth	Bluetooth	Bluetooth
Duración de la batería	5 años	5 años	1 año	Recargable	6 meses
Firma	Novo Nordisk	Novo NORDISK	Medtronic	Pendiq	Emperra
Aprobación	UE	UE	FDA, UE	UE	UE

FDA: Food and drug Administration; MCG: monitorización continua de glucosa; NFC: Near Field Communication; NPH: protamina neutra de Hagedorn; NR: NovoRapid®; UE: Unión Europea; UI: Unidades internacionales.

Sistemas automáticos de asa cerrada híbridos avanzados (AHCL)

Los sistemas automáticos se basan en tres componentes: una bomba de insulina, un monitor continuo de glucosa y un algoritmo que determina la liberación de insulina. En el caso de "los sistemas AHCL" coexiste un algoritmo de control que le indica a la bomba la modificación de la dosis de insulina a través de la modulación de la tasa basal y/o bolos de corrección automatizados combinados con bolos manuales en las comidas.

Los sistemas iniciales, denominados bombas de suspensión de insulina en hipoglucemia, suspendían la administración de insulina basal si se alcanzaba un umbral de concentración de glucosa baja (Medtronic Paradigm Veo 630G®; Medtronic Diabetes, Northridge, CA, EE. UU.). A éstos les siguió el sistema Medtronic 640G® (Medtronic Diabetes, Northridge, CA, EE. UU.) y, más recientemente, el sistema Tandem Basal-IQ® (Tandem Diabetes Care, San Diego, CA, EE. UU.), que suspende o reduce la administración de insulina cuando el algoritmo predice que es probable que se produzca hipoglucemia (conocido como sistema predictivo de suspensión de insulina con glucemia baja) (6).

Diversos estudios realizados en niños demuestran una mejoría del control glucémico de forma segura

al comparar el sistema de bombas de suspensión de insulina en hipoglucemia con los AHCL (30-32). En el ensayo NCT03844789, en el que se incluyó a 101 niños entre 6 y 13 años, se observó una mejoría significativa del TIR tras 16 semanas de empleo de AHCL (65 ± 10%) en comparación con el uso previo de bombas de suspensión de insulina en hipoglucemia (55 ± 13%), así como una disminución significativa del tiempo en hipoglucemia (31).

El sistema Minimed® 670G se considera el primer sistema comercializado de asa cerrada híbrido, aprobado por la Food and Drug Administration en 2016. Posteriormente, en 2020, nace un dispositivo similar con una serie de mejoras, entre las que se incluyen bolos de corrección automática, Minimed® 780G (33).

Entre 2018 y 2020 se extiende el sistema Tandem. Inicialmente proyectaron la versión Basal-IQ® y, posteriormente, la ampliación a Control-IQ®, con la peculiaridad de que este último permite bolos de corrección automática (30, 34, 35).

Actualmente, existen diferentes modelos de sistemas de asa cerrada disponibles en el mercado (Tabla 3). Todas estas bombas tienen calculadoras de bolos personalizables incorporadas y monitorizan la 'insulina activa', que es una estimación de la insulina que queda en el cuerpo del bolo anterior. La mayoría de las bombas empleadas en los sistemas

Tabla 3. Sistemas de asa cerrada.

	MiniMed 670G	MiniMed 780G	T-Slim X:2 control-IQ	CamAPS FX	Diabeloop	Omnipod 5	APGO™
Estado de aprobación	Aprobada en UE y EE.UU.	Aprobada en la UE	Aprobada en la UE y EE. UU.	Aprobada en la UE	Aprobada en la UE	Aprobada en la UE y EE. UU.	Aprobada en la UE
Bomba de insulina	MiniMed 670G	MiniMed 780G	T-Slim X:2	Dana R/S,Dana-i	Kaleido, Accucheck Insight	Ominpod	TouchCare® Nano System
Sensor de glucosa	Guardian 3	Guardian 3, Guardian 4	Dexcom G6	Dexcom G6	Dexcom G6	Dexcom G6	NANO
Limitación de edad	> 7 años	> 7 años	≥6 años	> 1 año	12-18 años (DBL4T); > 18 años (DBLG1)	> 6 años, en estudio 2-6 años	> 2 años (peso > 22 kg, dosis > 10 U/día)
Algoritmo	PID ^a	PID ^a , FLC ^b	MPC ^c	MPC ^c	MPC ^c	MPC ^c	PID ^a , MPC ^c
Plataforma del algoritmo	En la bomba	En la bomba	En la bomba	Android	Portátil	En el pod	En la bomba
Plataforma de descarga	Carelink	Carelink	Diasend, Glooko	Diasend, Glooko	Yourloops	Omnipod Display	EasyView
Aprendizaje	Sí	Sí	No informado	Sí	Sí	Sí	Sí
Objetivos de glucemia	Objetivo 120 mg/dL	Personalizables: 100, 110 o 120 mg/dL	Rango objetivo: 112,5-160 mg/dL	Rango objetivo: 105 mg/dL	Objetivo: 110 mg/dL	Personalizables: 110, 120, 130, 140 o 150 mg/dL	Personalizables: 100, 110 o 120 mg/dL
	Objetivo temporal 150 mg/dL	Objetivo temporal 150 mg/dL	Rango de sueño: 112,5-120 mg/dL	Personalizable: 80-200 mg/dL	Modo zen: > objetivo +10-40 mg/dl(1-8h)	Objetivo temporal 150mg/dl	Modo de ejercicio: 150mg/dL
	Objetivo de corrección 150 mg/dL	Objetivo de corrección 120 mg/dL	Objetivo de corrección 110mg		Modo ejercicio: >objetivo +70mg/dl (1h pre)		

^aPID: Control Proporcional-Integral-Derivativo. ^bFLC: Control basado en lógica difusa. ^cMPC: Control Predictivo basado en Modelo.

actuales tienen un catéter de conexión con la cánula de infusión insertada de forma subcutánea.

En cuanto a la visualización de datos, se realiza en diferentes plataformas de descarga según el dispositivo, tal y como se menciona en la [tabla 3](#). Entre las aplicaciones que intentan simplificar la madeja de información, se encuentran Glooko o Tidepool, que permiten conectar todos los dispositivos (glucómetro, bomba de insulina, plumas inteligentes y MCG) e ingresar la información de forma manual en una única cuenta, así como descargar, sincronizar, compartir y revisar los datos de forma sencilla.

El empleo del término 'sistemas híbridos de asa cerrada' se debe a que estos sistemas no están completamente automatizados. El usuario debe indicar el momento de la ingesta y proporcionar la información de carbohidratos planificada según la comida para activar un bolo de insulina acorde⁽⁶⁾. En el caso de Diabeloop® (Grenoble, Francia), que emplea Kaleido® (Kaleido, Utrecht, Países Bajos) y Dexcom G6®, también es necesario el anuncio de las comidas, aunque el sistema permite guardar preferencias personalizadas y elegir esta opción cuando se indique una comida.

Diversos estudios en niños han demostrado que los sistemas de asa cerrada mejoran el control metabólico, con un descenso en la HbA1c, un aumento del tiempo en rango definido entre 70-180 mg/dL, una disminución del tiempo en hiper- e hipoglucemia, una reducción en la variabilidad glucémica y una disminución de la carga de diabetes⁽³⁶⁻³⁹⁾.

El hecho de que los sistemas presentes sean híbridos y no automáticos plenamente se debe, entre otras variables, a que se ha demostrado un mejor control en el caso de comidas 'anunciadas' cuando las comparamos con las 'no anunciadas'^(40,41). Aún existen desafíos en el manejo del pico posprandial sin anuncio de comidas, principalmente relacionados con el retraso relativo en la absorción de insulina. En este sentido, se ha demostrado que la infusión de insulina intraperitoneal permitió un mejor control en las comidas no anunciadas, con una reducción del tiempo de hiperglucemia en la fase posprandial⁽⁴²⁾. En varios ensayos clínicos, la infusión de insulina intraperitoneal ha logrado mejores resultados que la administración de insulina subcutánea (infusión subcutánea continua de insulina o múltiples dosis diarias) en el tratamiento de la DM1, por lo que constituye una opción en los casos de resistencia a la insulina subcutánea grave⁽⁴³⁾. Este enfoque, llevado a cabo en centros con experiencia, dista mucho de la práctica diaria, pero sugiere que una administración de insulina más fisiológica y rápida podría ser una solución potencial para el reto del pico posprandial. Otro enfoque para reducir la hiperglucemia después de las comidas es la

asociación con pramlintida (derivado sintético análogo a la amilina humana, que retarda el vaciado gástrico y reduce la secreción de glucagón), que también se está estudiando en sistemas automatizados de administración de insulina^(5,42).

Sin embargo, a pesar de las numerosas ventajas, aún existen barreras que suponen un desafío para el avance de la tecnología aplicada a la diabetes. La inserción de los sistemas no está exenta de dolor e incluso puede ocasionar irritación y lesiones cutáneas, y, en los niños más pequeños, ser difícil. Por otra parte, a pesar del beneficio de las alertas, también pueden ser disruptivas, favoreciendo la fatiga por alarmas. Por ello, en ocasiones, el empleo de estos sistemas conlleva una disminución de la adherencia al tratamiento. Además, no debemos olvidar el elevado coste que suponen.

La mejora en los dispositivos ha de ir enfocada a facilitar la vida al paciente, permitiendo que pueda desarrollar su actividad de forma normal gracias al uso de estos sistemas, con una calidad de vida lo mejor posible.

Bombas de parche, 'patch'

La mayoría de las bombas de insulina requieren un catéter desde la bomba hasta el sitio de infusión, pero existe una alternativa (*patch*) en la que la insulina se administra directamente desde una cápsula adherida a la piel, con un equipo de infusión integrado o muy corto.

Entre ellos, es el caso de TouchCare® Sistema Nano (Medtrum), bomba de insulina sin tubos con integración con MCG para la función de suspensión automática y reanudación de la insulina, que tiene la opción de control por un teléfono inteligente compatible, con el empleo de la aplicación. GlucoMen® Day PUMP (Menarini) es una bomba de parche que se puede utilizar con un dispositivo de control o mediante una aplicación específica en el teléfono móvil. Otro sistema sin tubos es la microbomba Accu-Check® Solo (Roche), que permite administrar bolos de dos maneras, mediante el gestor de diabetes o simplemente a través de los botones de bolo rápido situados en la bomba. Omnipod® 5 (Insulet, MA, EE. UU.), aprobada por la Food and Drug Administration en enero de 2022, supone el primer sistema de asa cerrada que se puede controlar completamente desde una aplicación en el móvil, con la peculiaridad, además, de que es una bomba de parche.

Páncreas bihormonal de insulina y glucagón

Se están desarrollando sistemas bihormonales para la administración automatizada de insulina en

los que se emplea glucagón junto con insulina para minimizar la hipoglucemia y permitir una administración de insulina más agresiva controlando la hiperglucemia, a través de un sistema totalmente automático ⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. Sin embargo, estos sistemas presentan una serie de potenciales desventajas, como la mayor complejidad y dificultad de utilización del dispositivo médico, un coste más elevado, los efectos secundarios debidos al glucagón (náuseas, vómitos y dolores de cabeza), un aumento de la hiperglucemia por uso inadecuado del glucagón y la inestabilidad de las formulaciones. A pesar de los desafíos asociados con las tecnologías actualmente disponibles, el uso del páncreas bihormonal en ensayos clínicos a corto plazo (NCT01762059 y NCT01833988) ha demostrado un mejor control glucémico comparado con el estándar de atención actual ⁽⁴⁴⁾. Además, los avances en microelectrónica y la reciente comercialización de dos formulaciones líquidas de glucagón estables a temperatura ambiente, como la Xerisol Glucagon® de Xeris Pharmaceuticals (Chicago, IL, EE. UU.) y la Dasiglucagon® de Zealand Pharma (Sydmarken, Dinamarca), han abierto una ventana a la comercialización del páncreas artificial bihormonal ⁽⁴⁶⁾.

Do-it-yourself (DIY)

Hace unos años surgió el movimiento #WeAreNotWaiting con el deseo de obtener seguridad y defendiendo que el mundo tecnológico avanzaba más rápido que los dispositivos para diabetes ⁽⁴⁷⁾. Se han desarrollado varios sistemas denominados 'do-it-yourself' para la administración automatizada de insulina en los que los dispositivos de MCG existentes y las bombas de insulina se vinculan mediante un algoritmo de código abierto ⁽⁵⁾. El proyecto Open Artificial Pancreas System (OpenAPS) es gratuito, de código abierto, y tiene como objetivo hacer que la tecnología básica del páncreas artificial esté disponible para todos. Algunos de estos avances se han instaurado en los sistemas comerciales, aunque ninguno ha logrado capturar todos los beneficios. Sin embargo, estos dispositivos no han pasado por el escrutinio de la aprobación regulatoria y pueden implicar su empleo fuera de garantía. Por lo tanto, los usuarios deben ser conscientes de que no existe un marco regulatorio ⁽⁴⁷⁾.

Telemedicina y aplicaciones predictoras de glucosa

El aumento del uso de dispositivos de control glucémico y los avances en tecnología aplicada a la diabetes han propiciado en los últimos años el desarrollo de nuevas aplicaciones de glucosa sofisticadas (Diabits app, January AI, Quin, PredictBGL) ⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾, cuya finalidad es predecir los niveles de glu-

cosa en un período temporal, facilitando la toma de decisiones de pacientes y profesionales, y contribuyendo a optimizar los resultados de control de las personas con diabetes.

Otro hecho que no se puede pasar por alto es el gran salto hacia el desarrollo de la telemedicina en estos últimos dos años. Sin lugar a duda, ha contribuido a mejorar el acceso, la eficiencia y la rentabilidad para pacientes con diabetes, facilitando los sistemas sanitarios, reduciendo la frecuencia de consultas presenciales no necesarias, como las visitas de resultados o revisiones rutinarias, y permitiendo un ajuste del tratamiento dinámico, a distancia y en tiempo real.

Perspectivas para el futuro

La cura definitiva de la diabetes probablemente provenga de los enfoques biológicos, ya que tienen como objetivo reemplazar la secreción de insulina ⁽⁴⁵⁾.

Para muchos pacientes con DM1, un trasplante de páncreas exitoso es el único tratamiento definitivo a largo plazo que restablece la normoglucemia, reduce la carga de hipoglucemia, y previene y detiene las complicaciones secundarias. Sin embargo, estos beneficios están limitados por el coste de una cirugía mayor y la inmunosupresión ⁽⁵²⁾.

El trasplante de islotes es un procedimiento más aceptable para las personas con DM1, ya que es menos invasivo y podría proponerse a pacientes que no son candidatos para trasplante ⁽⁴⁵⁾. Además, ha demostrado una mayor eficacia en la reducción de la hipoglucemia grave y la prevención de complicaciones microvasculares ⁽⁵³⁾.

Aunque aún son necesarios más estudios, se han realizado varios avances en las últimas décadas que sugieren que la terapia con células madre podría representar el enfoque más avanzado para una cura definitiva ⁽⁴⁵⁾. Las actuales líneas de investigación desarrolladas en relación con la terapia con células ⁽⁵⁴⁻⁵⁸⁾ están destinadas a la búsqueda de la prevención y cura de la enfermedad. No obstante, en la actualidad, el avance de la tecnología aplicada a la diabetes está marcando el camino de la evolución del manejo de la enfermedad a una velocidad vertiginosa, constituyendo una esperanza futura en el tratamiento de los pacientes con diabetes.

Gracias a la tecnología, los pacientes y sus familias tendrán progresivamente mayor libertad de elección y responsabilidad en la toma de decisiones. Los dispositivos digitales y la supervisión a través de la tecnología desempeñan un papel muy impor-

tante en el cuidado de la diabetes. Los costes actuales de la diabetes son insostenibles, por lo que necesitamos destinar los recursos a la prevención y a las etapas tempranas del progreso de la enfermedad. En este contexto surge la necesidad de contar con formación mucho más especializada para los médicos, enfermeras y profesionales sanitarios aliados que trabajen en el cuidado de la diabetes, así como darle un enfoque basado en el trabajo en equipo. Es indispensable un servicio futuro para la diabetes que se adapte mejor a las necesidades de los individuos y a las circunstancias de las personas con diabetes, quizás a través de unidades de referencia con una formación y reciclaje continuados.

Conclusiones

El impacto de los avances tecnológicos en diabetes ha supuesto una revolución en el control de la enfermedad no sólo para el paciente, mejorando su calidad de vida y la de sus familias, sino también para los profesionales sanitarios.

Existen nuevos dispositivos que facilitan el cumplimiento terapéutico, como las plumas de insulina inteligentes, y otros aún en estudio, como el páncreas bihormonal, que se asemeja a lo que sería el páncreas fisiológico, o el trasplante con células madre, que podría suponer un tratamiento definitivo.

La tecnología con sistemas AHCL juega un papel fundamental con cuestiones no resueltas en el momento actual y barreras no despreciables que precisan investigaciones alternativas.

Estos avances deberían tener el mayor alcance posible a través de la reorganización de los recursos y la atención sanitaria.

Finalmente, dichas mejoras han supuesto también un reto muy importante para los profesionales implicados, exigiendo un continuo aprendizaje, para optimizar el control metabólico y la mejora en la calidad de vida de los pacientes.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses 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. Dovc K, Boughton C, Tauschmann M, Thabit H, Bally L, Allen JM, et al. Young children have higher variability of insulin requirements: observations during hybrid closed-loop insulin delivery. *Diabetes Care* 2019; 42: 1344-7.
2. 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: 614-26.
3. 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: 400-5.
4. Wilmot EG, Lumb A, Hammond P, Murphy HR, Scott E, Gibb FW, et al. Time in range: s best practice guide for UK diabetes healthcare professionals in the context of the COVID-19 global pandemic. *Diabet Med* 2021; 38: e14433.
5. Beck RW, Bergenstal RM, Laffel LM, Pickup JC. Advances in technology for management of type 1 diabetes. *Lancet* 2019; 394: 1265-73.
6. Shah VN, Laffel LM, Wadwa RP, Garg SK. Performance of a factory calibrated realtime continuous glucose monitoring system utilizing an automated sensor applicator. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20: 428-33.
7. Laffel LM, Kanapka LG, Beck RW, Bergamo K, Clements MA, Criego A, et al; CGM Intervention in Teens and Young Adults with T1D (CITY) Study Group. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adolescents and young adults with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 323: 2388-96.
8. Jaeb Center for Health Research. Strategies to enhance new CGM use in early childhood (SENCE). *ClinicalTrials.gov*. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02912728>. Fecha última consulta: 20.04.2022.
9. Deeb A. Challenges of diabetes management in toddlers. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19: 383-90.
10. Welsh JB, Derdzinski M, Parker AS, Puhr S, Jimenez A, Walker T. Real-time sharing and following of continuous glucose monitoring data in youth. *Diabetes Ther* 2019; 10: 751-5.
11. Dovc K, Van Name M, Jenko Bizjan B, Rusak E, Piona C, Yesiltepe-Mutlu G, et al. ISPAD JENIOUS

- Group. Continuous glucose monitoring use and glucose variability in very young children with type 1 diabetes (VibRate): a multinational prospective observational real-world cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 564-9.
12. Berget C, Driscoll KA, Lagges A, Lange S, DiMeglio LA, Hannon TS, et al. Toddler Diabetes Technology Study Group. Optimizing the use of continuous glucose monitoring in young children with type 1 diabetes with an adaptive study design and multiple randomizations. *Contemp Clin Trials* 2019; 82: 60-5.
 13. Levine BS, Anderson BJ, Butler DA, Antisdell JE, Brackett J, Laffel LM. Predictors of glycemic control and short-term adverse outcomes in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2001; 139: 197-203.
 14. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, Goland RS, Haller MJ, McGill JB, et al; T1D Exchange Clinic Network. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care* 2013; 36: 2009-14.
 15. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, et al. Children and adolescents: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 45 (Suppl 1): S208-31.
 16. Masierek M, Nabrdalik K, Janota O, Kwiendacz H, Macherski M, Gumprecht J. The review of insulin pens-past, present, and look to the future. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 827484.
 17. Gaddam M, Singh A, Jain N, Avanthika C, Jhaveri S, De la Hoz I, et al. A comprehensive review of intranasal insulin and its effect on the cognitive function of diabetics. *Cureus* 2021; 13: e17219.
 18. Herrador Ortiz Z, Llanos Méndez A. Eficacia de la insulina de administración oral/bucal en el tratamiento de la diabetes mellitus. *Aten Primaria* 2010; 42: 316-21.
 19. Rosenstock J, Del Prato S. Basal weekly insulins: the way of the future! *Metabolism* 2022; 126: 154924.
 20. Geho WB, Geho HC, Lau JR, Gana TJ. Hepatic-directed vesicle insulin: a review of formulation development and preclinical evaluation. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3: 1451-9.
 21. Jarosinski MA, Dhayalan B, Rege N, Chatterjee D, Weiss MA. 'Smart' insulin-delivery technologies and intrinsic glucose-responsive insulin analogues. *Diabetologia* 2021; 64: 1016-29.
 22. Drucker DJ. Transforming type 1 diabetes: the next wave of innovation. *Diabetologia* 2021; 64: 1059-65.
 23. Barrio Castellanos R. Avances en el tratamiento de la diabetes tipo 1 pediátrica. *An Pediatr* 2021; 94: 65-7.
 24. Munshi MN, Slyne C, Greenberg JM, Greaves T, Lee A, Carl S, et al. Nonadherence to insulin therapy detected by bluetooth-enabled pen cap is associated with poor glycemic control. *Diabetes Care* 2019; 42: 1129-31.
 25. Randløv J, Poulsen JU. How much do forgotten insulin injections matter to hemoglobin a1c in people with diabetes. A simulation study. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2: 229-35.
 26. Adolfsson P, Hartvig NV, Kaas A, Møller JB, Hellman J. Increased time in range and fewer missed bolus injections after introduction of a smart connected insulin pen. *Diabetes Technol Ther* 2020; 22: 709-718.
 27. Jendle J, Ericsson Å, Gundgaard J, Møller JB, Valentine WJ, Hunt B. Smart insulin pens are associated with improved clinical outcomes at lower cost versus standard-of-care treatment of type 1 diabetes in Sweden: a cost-effectiveness analysis. *Diabetes Ther* 2021; 12: 373-88.
 28. Pickup JC. Insulin pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2012; 366: 1616-24.
 29. Pickup JC. Is insulin pump therapy effective in type 1 diabetes? *Diabet Med* 2019; 36: 269-78.
 30. Ekhlaspour L, Schoelwer MJ, Forlenza GP, DeBoer MD, Norlander L, Hsu L, et al. Safety and Performance of the tandem t: slim x2 with control-iq automated insulin delivery system in toddlers and preschoolers. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23: 384-91.
 31. Kanapka LG, Wadwa RP, Breton MD, Ruedy KJ, Ekhlaspour L, Forlenza GP, et al. iDCLTrial Research Group. Extended use of the control-iq closed-loop control system in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2021; 44: 473-8.
 32. Rabbone I, Savastio S, Pignatiello C, Carducci C, Berio MG, Cherubini V, et al. vEC Study Group. Significant and persistent improvements in time in range and positive emotions in chil-

- dren and adolescents with type 1 diabetes using a closed-loop control system after attending a virtual educational camp. *Acta Diabetol* 2022; 59: 837-42.
33. BeatoVibora P, Yeoh E, Rogers H, Hopkins D, Amiel SA, Choudhary P. Sustained benefit of continuous subcutaneous insulin infusion on glycaemic control and hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2015; 32: 1453-9.
 34. De Bock M, Dart J, Hancock M, Smith G, Davis EA, Jones TW. Performance of medtronic hybrid closed-loop iterations: results from a randomized trial in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20: 693-7.
 35. Breton MD, Kovatchev BP. One year real-world use of the control-iq advanced hybrid closed-loop technology. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23: 601-8.
 36. Ekhlaspour L, Schoelwer MJ, Forlenza GP, De-Boer MD, Norlander L, Hsu L, et al. Safety and performance of the tandem t: slim x2 with control-iq automated insulin delivery system in toddlers and Preschoolers. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23: 384-91.
 37. O'Malley G, Messer LH, Levy CJ, Pinsker JE, Forlenza GP, Isganaitis E, et al. iDCL Trial Research Group. Clinical management and pump parameter adjustment of the control-iq closed-loop control system: results from a 6-month, multicenter, randomized clinical trial. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23: 245-52.
 38. Beato-Vibora PI, Gallego-Gamero F, Ambrojo-López A, Gil-Poch E, Martín-Romo I, Arroyo-Díez FJ. Rapid improvement in time in range after the implementation of an advanced hybrid closed-loop system in adolescents and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23: 609-15.
 39. Bergenstal RM, Nimri R, Beck RW, Criego A, Laffel L, Schatz D, et al. FLAIR Study Group. A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet* 2021; 397: 208-19.
 40. McAuley SA, Lee MH, Paldus B, Vogrin S, de Bock MI, Abraham MB, et al. Australian JDRC Closed-Loop Research Group. Six months of hybrid closed-loop versus manual insulin delivery with fingerprick blood glucose monitoring in adults with type 1 diabetes: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2020; 43: 3024-33.
 41. Schoelwer MJ, Kanapka LG, Wadwa RP, Breton MD, Ruedy KJ, Ekhlaspour L, et al. iDCL Trial Research Group. predictors of time-in-range (70-180mg/dl) achieved using a closed-loop control system. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23: 475-81.
 42. Garcia-Verdugo R, Erbach M, Schnell O. A new optimized percutaneous access system for CIPII. *J Diabetes Sci Technol* 2017; 11: 814-21.
 43. Forlenza GP, Cameron FM, Ly TT, Lam D, Howson DP, Baysal N, et al. Fully closed-loop multiple model probabilistic predictive controller artificial pancreas performance in adolescents and adults in a supervised hotel setting. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20: 335-43.
 44. Boscarì F, Avogaro A. Current treatment options and challenges in patients with Type 1 diabetes: pharmacological, technical advances and future perspectives. *Rev Endocr Metab Disord* 2021; 22: 217-40.
 45. Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, Magyar KL, McKeon K, Goergen LG, et al. Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371: 313-25.
 46. Herrero P. ¿Qué aportan y qué indicaciones tendrán los sistemas de páncreas artificial bi-hormonales de insulina y glucagón? *Diabetes* 2021; 69: 24-7.
 47. Thabit H, Lal R, Leelarathna L. Automated insulin dosing systems: advances after a century of insulin. *Diabet Med* 2021; 38: e14695.
 48. Kriventsov S, Lindsey A, Hayeri A. The diabits app for smartphone-assisted predictive monitoring of glycemia in patients with diabetes: retrospective observational study. *JMIR Diabetes* 2020; 5: e18660.
 49. Woldaregay AZ, Årsand E, Walderhaug S, Albers D, Mamykina L, Botsis T, et al. Data-driven modeling and prediction of blood glucose dynamics: Machine learning applications in type 1 diabetes. *Artif Intell Med* 2019; 98: 109-34.
 50. Tack CJ, Lancee GJ, Heeren B, Engelen LJ, Hendriks S, Zimmerman L, et al. Glucose control, disease burden, and educational gaps in people with type 1 diabetes: exploratory study of an integrated mobile diabetes app. *JMIR Diabetes* 2018; 3: e17.
 51. Kushner T, Breton MD, Sankaranarayanan S. Multi-hour blood glucose prediction in type 1

- diabetes: a patient-specific approach using shallow neural network models. *Diabetes Technol Ther* 2020; 22: 883-91.
52. Gruessner RW, Gruessner AC. The current state of pancreas transplantation. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 555-62.
 53. Lablanche S, Vantyghem MC, Kessler L, Wojtuszczyk A, Borot S, Thivolet C, et al. TRIMECO trial investigators. Islet transplantation versus insulin therapy in patients with type 1 diabetes with severe hypoglycaemia or poorly controlled glycaemia after kidney transplantation (TRIMECO): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 527-37.
 54. Loretelli C, Assi E, Seelam AJ, Ben Nasr M, Fiorina P. Cell therapy for type diabetes. *Expert Opin Biol Ther* 2020; 20: 887-97.
 55. Inoue R, Nishiyama K, Li J, Miyashita D, Ono M, Terauchi Y, et al. The feasibility and applicability of stem cell therapy for the cure of type 1 diabetes. *Cells* 2021; 10: 1589.
 56. Chen S, Du K, Zou C. Current progress in stem cell therapy for type 1 diabetes mellitus. *Stem Cell Res Ther* 2020; 11: 275.
 57. Wu H, Mahato RI. Mesenchymal stem cell-based therapy for type 1 diabetes. *Discov Med* 2014; 17: 139-43.
 58. Lopes L, Setia O, Aurshina A, Liu S, Hu H, Isaji T, et al. Stem cell therapy for diabetic foot ulcers: a review of preclinical and clinical research. *Stem Cell Res Ther* 2018; 9: 188.