



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

EVALUACIÓN DEL CONTROL METABÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 USUARIOS DE BOMBA DE INSULINA AL EVOLUCIONAR A UN SISTEMA DE ASA CERRADA

EVALUATION OF METABOLIC CONTROL IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES USERS OF INSULIN PUMP AUGMENTED TO A CLOSED-LOOP SYSTEM

Autor/a: Cristina Canales Galván

Director/es: María Piedra León y Luis Alberto Vázquez Salvi

Santander, 26 de mayo de 2023

ÍNDICE

1. Resumen.
2. Introducción.
 - A. Diabetes mellitus tipo 1 (DM1): epidemiología, complicaciones, tratamiento y objetivos.
 - B. Monitorización continua de glucosa (MCG)
 - C. Infusión subcutánea continua de insulina (ISCI).
 - D. Tratamiento con sistemas integrados (ISCI+MCG)
 - I. Historia
 - II. Algoritmos
 - III. Sistemas completamente cerrados
 - IV. Sistemas cerrados de dos hormonas
 - V. Evidencia de seguridad y eficacia
 - VI. Evidencia del efecto sobre la calidad de vida
 - VII. Coste-eficacia del tratamiento
3. Objetivos.
4. Metodología.
5. Resultados.
6. Discusión y conclusiones.
7. Bibliografía.
8. Glosario.
9. Anexos.
10. Agradecimientos.

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad con importantes complicaciones, evitables en su mayoría mediante el adecuado control glucémico con el aporte de insulina exógena. Los recientes avances en tecnología de monitorización de glucosa y administración de insulina pueden favorecer conseguir el control deseado.

OBJETIVOS: Evaluar el efecto del cambio del tratamiento con bomba de insulina y sensor independiente a sistema de asa cerrada híbrido.

METODOLOGÍA: Estudio observacional descriptivo sobre 26 pacientes con DM1. Se comparan sus parámetros de control metabólico (HbA1c, tiempo en rango, coeficiente de variación...) antes y 7 meses después de comenzar el sistema integrado.

RESULTADOS: La HbA1c media pasa de un 7,55% a un 7,03% (IC95% 0,19-0,83, $p=0,003$). El tiempo en rango aumenta desde 56,5 a 72,0% ($p=0,001$) y el coeficiente de variación disminuye de 39,11 a 32,09% ($p=0,009$).

CONCLUSIONES: Los sistemas de asa cerrada son efectivos en la mejoría del control metabólico de pacientes con DM1, incluso estando previamente bajo tratamiento intensivo con el sistema bomba + sensor independientes. Este nuevo sistema podría mejorar los resultados de otras tecnologías avanzadas ayudando en la prevención de complicaciones de la DM1.

PALABRAS CLAVE: Diabetes Mellitus tipo 1, asa cerrada, control metabólico, hemoglobina glicosilada.

2. INTRODUCCIÓN

A. DIABETES MELLITUS TIPO 1.

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad endocrina inmunoinflamatoria crónica producida por la **destrucción selectiva e irreversible de las células β pancreáticas (productoras de insulina)** en los islotes de Langerhans. Se produce insulinitis y, consecuentemente, insulinopenia o incluso déficit absoluto de insulina, por lo que estos pacientes precisan un aporte externo de insulina a diario.

Es una enfermedad mediada por linfocitos T activados, probablemente tras la exposición a agentes ambientales, aunque en su etiopatogenia influyen también factores genéticos, suponiendo un riesgo del 5% en familiares de primer grado. Entre los factores ambientales relacionados con el desarrollo de diabetes se encuentran algunos virus (paperas, rubéola, coxsackie...), factores dietéticos (lactancia artificial, exposición al gluten...), microbiota intestinal, sustancias tóxicas o contaminantes y ciertos factores antropométricos.

Una vez la masa de células β disminuye hasta un nivel crítico, se presenta una fase preclínica de duración variable, después se producen leves alteraciones glucémicas de forma asintomática y, finalmente, se desarrolla la sintomatología cardinal: polidipsia, poliuria, pérdida de peso... Hasta un tercio de los pacientes debutan en forma de cetoacidosis diabética.

El desarrollo de la clínica suele producirse en la infancia o adolescencia. En otros casos, conocidos como Diabetes Mellitus tipo LADA (“Latent Autoimmune Diabetes of the Adult”) puede aparecer de una forma más insidiosa con presentaciones más tardías. Esto se debe a que la pérdida de función celular β es más lenta y se mantiene cierta capacidad de secreción de insulina de tal forma que el tratamiento insulínico se puede retrasar al menos 6 meses desde el diagnóstico. Por lo tanto, la DM1 **puede aparecer a cualquier edad y es la forma más frecuente de diabetes en edad pediátrica**, sin embargo, en el caso de la DM tipo LADA, la edad de inicio suele estar entre los 30 y 70 años.

Existen también **otros tipos** de DM: la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) producida por el desarrollo de resistencia a la insulina y pérdida progresiva de la función celular β ; la diabetes mellitus gestacional debida a la disminución de la sensibilización de las células a la insulina para el desarrollo de un ambiente que permita la embriogénesis y crecimiento del feto; y otros tipos específicos de diabetes como la monogénica (neonatal y tipo MODY - “Maturity Onset Diabetes of the Young”-), la diabetes mellitus secundaria a enfermedades que afectan al páncreas exocrino (por ejemplo, fibrosis quística, pancreatitis), diabetes asociada a fármacos (glucocorticoides, antirretrovirales...), etc ⁽¹⁾. No obstante, en este trabajo nos centraremos exclusivamente en la DM1.

○ Epidemiología

En la población general la diabetes tipo 1 **se da principalmente en niños, adolescentes y adultos jóvenes, de menos de 30 años**, y con mucha menor frecuencia en individuos de edad avanzada. Las tasas de prevalencia de la enfermedad se mantienen bajas en las primeras etapas de la vida, pero se incrementan de manera paulatina observándose un pico de incidencia entre los grupos de edad de 11 y 14 años, para luego disminuir marcadamente entre los individuos de 18 a 20 años, llegando como límite de edad hasta aproximadamente los 25 años.

A nivel mundial, en 1994 la padecían 100 millones de habitantes; para el año 2000 aumentó a 180 millones de jóvenes y en el año 2010 se reportan 250 millones de pacientes ⁽²⁾.

En la actualidad, la prevalencia de DM1 en el mundo oscila entre 0,8 y 4,6/1.000 habitantes, situándose la cifra entre 1-1,5/1.000 en la mayoría de los estudios. En cuanto a la incidencia, se han descrito diferencias en función del país, raza, estación del año en el que se realiza el diagnóstico o de nacimiento, la edad y el sexo.

En España todavía no se ha determinado la situación epidemiológica exacta de la DM1. En la actualidad, se estima que la incidencia entre menores de 15 años oscila entre 11-24 casos por cada 100.000 habitantes/año. Además, se ha observado una **importante heterogeneidad regional**, con una incidencia del doble en Castilla la Mancha (20,2 casos/100.000hab/año) en comparación con el País Vasco (10,7 casos/100.000hab/año), aunque no se sabe si estas diferencias son reales o se deben simplemente a una variabilidad metodológica ⁽³⁾. Es por ello que el grupo de Epidemiología de la Sociedad Española de Diabetes está trabajando actualmente para intentar establecer unas cifras precisas mediante la creación de un Registro Nacional de Diabetes tipo 1 en España.

Teniendo en cuenta la distribución por sexo, se observa que **en los hombres la incidencia es más alta entre los mayores de 15 años** ⁽⁴⁾. Sin embargo, hasta los 15 años de edad los resultados son variables según la incidencia del país. Un estudio realizado en Navarra apoya el predominio en los hombres a partir de la pubertad, mientras que, probablemente el pico de incidencia en niñas se produce antes.

○ Complicaciones

La diabetes puede asociarse al desarrollo de complicaciones tanto agudas como crónicas. Las complicaciones crónicas más importantes son macrovasculares (enfermedad cardiovascular o cerebrovascular) o microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía o miocardiopatía diabética). Las complicaciones agudas más importantes son la hipoglucemia (derivadas del tratamiento con insulina) y la

cetoacidosis diabética. Por lo que puede provocar alteraciones importantes que suponen una situación de riesgo vital en caso de no recibir un tratamiento urgente.

- **Complicaciones agudas**

La **hipoglucemia** es la complicación más frecuente dentro de las complicaciones agudas, sobre todo en el caso de pacientes en tratamiento con insulina, larga evolución de la enfermedad y con neuropatía autonómica asociada. Se denomina hipoglucemia a aquel episodio con niveles de glucosa en sangre venosa inferiores a 70 mg/dl. Muchos episodios de hipoglucemia no son detectados, especialmente durante el sueño. Además, el umbral para la aparición de sintomatología es diferente para cada paciente y en muchas ocasiones depende de la velocidad de variación de la glucemia.

En función de la gravedad de los síntomas y signos clínicos se puede dividir en:

- **Hipoglucemia leve:** cuando el paciente percibe síntomas relacionados con la hipoglucemia, pero sin que se produzca un deterioro suficiente para interferir las actividades normales. Los síntomas pueden ser efecto de la activación de los mecanismos adrenérgicos (ansiedad, inquietud, taquicardia, palpitaciones, temblores), colinérgicos (sudoración) o por los efectos directos de la hipoglucemia en el sistema nervioso (menor capacidad de concentración, mareo, hambre, visión borrosa).
- **Hipoglucemia moderada:** cuando existe un deterioro evidente del estado neurológico con afectación motora, confusión o conducta inadecuada, pero continúa teniendo el grado de alerta suficiente para aplicar un autotratamiento.
- **Hipoglucemia grave:** cuando se produce el coma, crisis convulsivas o existe un deterioro neurológico lo suficientemente importante como para que el paciente no sea capaz de aplicar un autotratamiento o necesite ser atendido por otra persona.

La ADA clasifica los episodios de hipoglucemia en tres niveles. El nivel 1 corresponde a aquel en el que existen niveles de glucosa menores de 70 mg/dL, pero por encima de 54 mg/dL. El nivel 2 es en el que la glucemia se encuentra por debajo de los 54 mg/dL. Finalmente, el nivel 3 es aquel en el que se produce un evento grave caracterizado por un estado mental y/o físico alterado que requiera asistencia para el tratamiento de la hipoglucemia.

Las causas más frecuentes de hipoglucemia son el exceso de insulina, el retraso o disminución del consumo de alimentos, el ejercicio intenso o prolongado y el consumo de alcohol.

La **hipoglucemia nocturna** generalmente se produce durante la madrugada debido a una disminución de las necesidades de insulina en sangre durante el período previo

al alba para normalizar las concentraciones de glucosa. Se debe sospechar si el paciente sufre pesadillas, inquietud, sudoración nocturna y cefalea matinal. Para confirmar el cuadro, se deben realizar glucemias capilares sobre las 3 de la madrugada. Además, también se debería descartar el efecto Somogyi, que consiste en una hiperglucemia posthipoglucemia debido a una respuesta contrainsular exagerada.

En contraposición, la **hiperglucemia** es la otra gran complicación aguda de los pacientes con diabetes. Esta puede desembocar en un cuadro de cetoacidosis diabética o un síndrome hiperglucémico hiperosmolar, aunque en muchas ocasiones es una mezcla de los dos.

La **cetoacidosis diabética** (CAD) se produce en un 2-5% de los pacientes, siendo una situación amenazante para la vida. Ocasiona la muerte en un 1-10% de los pacientes que la sufren generalmente por la falta de diagnóstico a tiempo. Consiste en un cuadro de hiperglucemia (superior a 300 mg/dL) junto con déficit de insulina que conlleva la formación de cuerpos cetónicos y, consecuentemente, acidosis metabólica (pH inferior a 7,3).

El **síndrome hiperglucémico hiperosmolar** en cambio es más frecuente en DM2 y en especial en el caso de ancianos con deterioro neurológico y deshidratación grave. En este caso la glucemia plasmática es superior a 600 mg/dl, no hay cuerpos cetónicos y la osmolaridad del plasma es mayor de 320 mOsmol/l.

Las complicaciones agudas **suelen estar precipitadas por errores en la administración de la insulina, procesos infecciosos, vómitos, diarrea, cirugías....** Las manifestaciones clínicas asociadas suelen ser fáciles de reconocer (náuseas, vómitos, dolor abdominal, alteraciones de la conciencia e incluso coma), sin embargo, en ocasiones pasan desapercibidas, y el diagnóstico se retrasa demasiado. Es por esto la **importancia de los nuevos dispositivos** de monitorización continua de glucosa y las bombas de insulina, que permiten detectar y ajustar en tiempo real la glucemia respectivamente.

▪ **Complicaciones crónicas**

Además, un control adecuado de la DM también ha demostrado reducir la incidencia de las **complicaciones crónicas**, sobre todo microvasculares (estudio DCCT) ⁽⁵⁾. Dentro de ellas se incluye la retinopatía, nefropatía y neuropatía. También los pacientes con DM tienen complicaciones crónicas de tipo macrovascular, produciendo enfermedad cardíaca coronaria, vascular periférica y cerebrovascular. Otra complicación a largo plazo, como consecuencia de la neuropatía y vasculopatía, es el pie diabético. Todas ellas conllevan una importante reducción de la calidad de vida de estos pacientes, además de un elevado coste para el sistema sanitario.

Finalmente, cabe destacar la **asociación de DM1 con otras enfermedades** autoinmunes, como por ejemplo la enfermedad tiroidea, que se estima que un 3-8% de los pacientes la desarrollarán. Es por ello que la Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda hacer un control a los pacientes con DM1 mediante la determinación de hormonas tiroideas, autoinmunidad tiroidea y despistaje de la enfermedad celíaca ⁽⁶⁾.

- **Tratamiento y objetivos.**

El tratamiento de la diabetes mellitus va dirigido a mantener unos **valores glucémicos estables y dentro de los límites** recomendados. Para evaluar el control glucémico el marcador con más valor es la hemoglobina glicosilada (HbA1c) ya que refleja el control glucémico en los últimos 3 meses, mientras que la glucemia muestra simplemente el estado actual del paciente en un corto periodo de tiempo.

Los **objetivos** se establecen de manera individualizada para cada paciente, pero la ADA recomienda:

- Glucosa plasmática preprandial: 90-130 mg/dL
- Glucosa plasmática al acostarse: 90-150 mg/dL
- Hemoglobina glicosilada < 7,5%

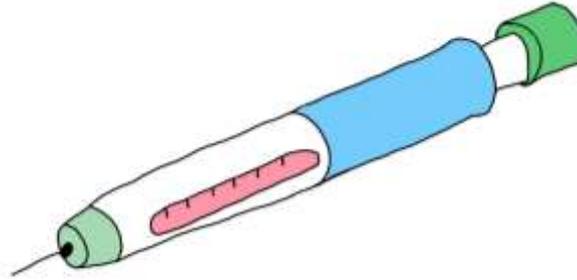
Para lograr estos objetivos, se debe realizar un **manejo integral** que abarca: el tratamiento farmacológico con insulina exógena, educación diabetológica, control de los factores de riesgo, promoción de un estilo de vida saludable con una dieta individualizada y actividad física, y el apoyo en la esfera de la salud mental.

Se ha observado que el cálculo de carbohidratos para el control de la dieta diaria mejora el control metabólico y mejora la calidad de vida ⁽¹⁾. Además, el ejercicio físico ha demostrado grandes beneficios entre los que se encuentran un mejor control de peso y la disminución del riesgo cardiovascular.

La necesidad de controles glucémicos habituales, el continuo estado de alerta, las marcas físicas que provocan los pinchazos, el pensamiento sobre las complicaciones a futuro y el miedo al rechazo social puede suponer un estado de ansiedad para el paciente. Es importante incluir la esfera emocional dentro del manejo integral ya que todo esto influye en la salud mental de los pacientes.

La **insulina exógena**, en sus diferentes formas y formatos de administración, es el pilar fundamental del tratamiento de la diabetes. En 1922 se comenzó a utilizar la insulina de origen animal, en 1951 se desarrollan las insulinas humanas como la NPH, mientras que las insulinas sintéticas y análogas no aparecen hasta 1975 y 1995 respectivamente.

Actualmente, en nuestro país disponemos de insulinas con diferente farmacodinámica: insulinas humanas, análogos ultra-rápidos, ultra-lentos... Por ello es de gran importancia una educación diabetológica en la que se promueva la **autonomía** del paciente y de su familia, de manera que pueda integrar el tratamiento a su vida cotidiana.



Pluma de insulina

Para conseguir un control adecuado de la DM se debe intentar:

1. Mantener un control glucémico estricto: para reducir el riesgo de secuelas a largo plazo.
2. Individualizar los objetivos para cada paciente: se valorará la edad, el estado de desarrollo puberal y el nivel de participación de la familia, estrés o problemas psicosociales.
3. Mantener el crecimiento, el desarrollo y una maduración emocional normal. Promover la independencia y auto-cuidado de la diabetes también en el niño.
4. Promover una educación continua tanto del paciente, como de su familia.
5. Realizar controles analíticos regulares y periódicos: función renal, función tiroidea y control metabólico global.
6. Remitir para valoración oftalmológica a los 5 años del diagnóstico y posteriormente de manera anual.
7. Realizar seguimiento nutricional para optimizar el control y seguimiento, así como modificar y optimizar la pauta de insulina.

B. MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA (MCG)

Numerosos estudios han demostrado la utilidad de las evaluaciones diarias de glucemia capilar y la utilización de las mismas para las modificaciones del tratamiento con el objetivo de mejorar el control metabólico en pacientes con DM1. Algunos evidencian un descenso de 0,3% de HbA1c por cada glucometría adicional diaria ⁽⁵⁾.

El sistema de monitorización continua de glucosa (MCG) proporciona información de forma ininterrumpida, a diferencia del clásico **automonitorización de glucosa capilar (AGC)**, ya que es capaz de medir los niveles de glucosa en líquido intersticial mediante un sensor que envía los datos a un receptor donde se almacenan.



Automonitorización de glucosa capilar (AGC)

La clásica AGC supone un importante deterioro en la calidad de vida de los pacientes, especialmente en los de edad pediátrica ya que es necesario mantener un mínimo de 3 (idealmente 5) punciones digitales diarias. Es un procedimiento complejo, invasivo y además no muestra las tendencias de variación de la glucemia. Es por ello por lo que se impulsaron los sistemas de MCG para la DM1.

En función del tipo de lectura se pueden diferenciar los modelos de **Real Time** (MCG-RT), que permite observar de forma continua los niveles de glucosa intersticial o los modelos **flash** (MFG) en los que es necesario acercarse al lector al módulo sensor (escanear) para realizar la lectura de la glucemia. En los modelos antiguos de MCG es necesario realizar 2-4 automonitorizaciones para calibrarlo diariamente, sin embargo, con los nuevos sistemas el sensor viene calibrado de fábrica.

El sistema de MCG también es interesante porque en algunos casos tienen alarmas auditivas o visuales que permiten detectar hiper o hipoglucemias y el riesgo de desarrollarlas. Además, todos permiten descargar los datos en formato digital.

- **¿Cómo funcionan?**

Los sistemas de MCG se componen de un sensor, un transmisor, un receptor y el software.

El **sensor**, que se coloca a nivel subcutáneo, consta de una membrana externa a través de la cual las moléculas de glucosa del líquido intersticial difunden para llegar a una matriz enzimática donde son oxidadas por la enzima glucosa oxidasa. Esta reacción tiene como resultado la producción de electrones que se transportan hacia un electrodo mediante moléculas mediadoras, de tal forma que se forma una corriente eléctrica proporcional a la concentración de glucosa en el líquido intersticial. De esta forma, dependiendo de la corriente eléctrica, el sensor determina un valor de glucosa determinado. Generalmente los niveles de glucosa se miden cada minuto, pero la frecuencia puede variar en función del dispositivo que se utilice.



Sistema de monitorización continua de glucosa (MCG)

Posteriormente, en el **receptor** (que puede ser un lector portátil o un smartphone), se leen los datos del sensor. En el lector se podrá observar el **nivel actual de glucosa, pero también una flecha de tendencia de glucosa y mediciones previas**. Además, existen plataformas en las cuales se puede hacer un análisis detallado de los niveles de glucemia en un determinado periodo de tiempo, incluso realizar informes (*ver anexo 1*) estandarizados en los que se pueden determinar las siguientes variables:

- Número de días durante los cuales se ha realizado la MCG.
- Porcentaje de tiempo en el que el sistema de MCG estuvo activo.
- Media de glucosa.
- Indicador de manejo de glucosa (IMG): equivale a la HbA1c estimada por el sistema.
- Coeficiente de variación o variabilidad (Cv%): mediante este valor se evalúa la variabilidad glucémica. Una variabilidad baja indicaría la existencia de glucemias más estables, con menos excursiones de hiper e hipoglucemia.
- TAR nivel 2: porcentaje de tiempo con glucemias >250 mg/dL.
- TAR nivel 1: porcentaje de tiempo con glucemias entre 181 y 250 mg/dL.
- TIR: porcentaje de tiempo en rango. Generalmente se establece entre 70-180 mg/dL, sin embargo, puede variar en función del perfil de cada paciente.
- TUR o TBR nivel 1: porcentaje de tiempo con glucemias <69 y >54 mg/dl.
- TUR o TBR nivel 2: porcentaje de tiempo con glucemia <54 mg/dL.

▪ **¿Cuál es la exactitud de estos dispositivos?**

Para evaluar la exactitud de los dispositivos de MCG se utiliza la **diferencia relativa absoluta media (MARD)**, que consiste en la diferencia entre la concentración de glucosa sanguínea y la medición de la MCG al mismo tiempo, expresado como

porcentaje. Es importante destacar que, al realizar la lectura de la glucosa intersticial, tienen un retardo de entre 4,8 y 11 minutos de la glucemia central.

Generalmente, los dispositivos de MCG de última generación se estima que tienen un MARD <10%, lo que representa suficiente exactitud para las recomendaciones internacionales para poder tomar decisiones terapéuticas con esos datos.

Por otro lado, existen otros parámetros que se calculan mediante fórmulas matemáticas. Por ejemplo, el **coeficiente de variación** se calcula dividiendo la desviación estándar de la media de glucosa entre la propia media y, todo ello, multiplicado por 100.

$$Cv = \frac{DS \text{ media de glucosa}}{\text{Media de glucosa}} \times 100$$

El cálculo del **indicador de manejo de glucosa (IMG)**, se realiza mediante la utilización de fórmulas derivadas de la línea de regresión calculada a partir de la glucosa media y valores de Ha1C medidos simultáneamente. Después de varios estudios realizados en diferentes lugares y con diferentes tecnologías de MCG se han obtenido diferentes ecuaciones, pero la más aceptada hoy en día es:

$$IMG (\%) = 3,31 + 0,02392 \times [\text{glucosa media en mg/dL}]$$

Este parámetro intenta hacer una estimación de los valores de HbA1c, sin embargo, se ha observado en numerosas ocasiones su falta de coincidencia con la HbA1c de laboratorio y por eso se dejó de utilizar el término de “HbA1c estimada” (7).

- **¿Qué ventajas ha demostrado?**

Numerosos estudios han demostrado la **reducción de HbA1c** con el uso de la MCG (estudio DIAMOD en 2017) (8), incluso mejoras significativas en TIR y en el TUR (estudio de Soupal et al en 2020) (9). También se ha observado la disminución de la mediana de duración de hipoglucemia de tal manera que menos pacientes experimentan eventos de hipoglucemia severa en los que se requiera ayuda externa o eventos de coma.

Destaca también la mejora del **grado de satisfacción** por parte de los pacientes, demostrada tras la realización de Escalas de angustia de diabetes y el cuestionario de Pittsburgh del índice de calidad del sueño (10).

Igualmente, la posibilidad de determinar cambios glucémicos generados por situaciones cotidianas permite educar y entrenar a los pacientes para la toma de decisiones. Además, se pueden apreciar las tendencias de tal forma que se puedan anticipar los cambios de las conductas terapéuticas.

- **¿Cuáles son sus desventajas?**

Entre las desventajas se encuentra la **imprecisión** de la medición, sobre todo en variaciones de glucemia mayor a 2 mg/dl/min debido al desfase fisiológico entre la glucemia sanguínea y la intersticial.

Otra posible desventaja es la necesidad de un correcto **mantenimiento** del sensor, con una adecuada instalación y cambio periódico del mismo. Además, como se comentaba anteriormente, en el caso de algunos de los sistemas MCG-RT es necesario calibrarlos.

También, algunos pacientes pueden sentir **ansiedad** por el exceso de alarmas e información que proporciona la MCG. Sin embargo, todo esto se puede personalizar y dejar activas sólo aquellas más importantes.

El coste de la MCG es superior al de la automonitorización, pero varios estudios aseguran que su uso **es costo-efectivo** ya que proporciona un mejor control glucémico y previene de complicaciones crónicas.

C. INFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA DE INSULINA (ISCI)

La infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) consiste en una bomba de insulina, que se encuentra conectada al tejido subcutáneo del paciente mediante un catéter externo. Se trata de un dispositivo electrónico que contiene un reservorio de **insulina ultrarrápida** y que la administra al paciente en función de cómo se programe, basándose en las necesidades de cada uno. De esta manera, se reemplaza la insulina de acción prolongada y se reemplaza la función fisiológica basal del páncreas.



Infusión subcutánea continua de insulina (ISCI)

El dispositivo **puede estar programado de diferentes maneras**: la forma libre, en la que el especialista determina la dosis de infusión basal mientras que el paciente

ingresa la información sobre las glucemias y cantidad de hidratos de carbono que ingiere, y la programación integrada con la MCG (asa cerrada o páncreas artificial) de la que se hablará más adelante.

En el ISCI libre, el especialista debe programar las dosis basales en distintos segmentos horarios según los requerimientos del individuo (cuando hace más ejercicio, variaciones glucémicas...). También se pueden ajustar los objetivos a los cuales el dispositivo corrige las variaciones de glucemia y tener en cuenta la relación insulina/hidratos de carbono, además de la sensibilidad a la insulina de cada paciente. En cada consulta se hará un control y se optimizará el tratamiento.

El paciente deberá operar los **bolos**, que asemejan la secreción fisiológica prandial del páncreas frente a la ingesta. Para ello debe introducir los valores de su glucemia e hidratos de carbono que va a consumir cada vez que va a comer o necesite corregir una hiperglucemia. De esta manera, el ISCI hace un cálculo de dosis del bolo y una recomendación que el paciente puede aceptar o modificar, aumentando la precisión del mismo.

- **Ventajas de ISCI**

Los principales beneficios demostrados con el uso de ISCI son la **reducción promedio de hemoglobina glicosilada**, la reducción de los episodios de hipoglucemia severa o inducida por ejercicio y, sobre todo, la mejoría de la calidad de vida de los pacientes.

La bomba de infusión continua imita la actividad del páncreas, asegura una dosificación de insulina y ofrece un alto impacto en la calidad de vida, siendo el método más fisiológico de la administración de insulina disponible. Es por ello por lo que actualmente se considera el método de referencia para la administración de insulina.

- **Desventajas del uso de ISCI**

El uso de tecnologías en diabetes conlleva un beneficio **paciente-dependiente** ya que este debe realizar su instalación, cuidado y vigilancia. Generalmente, las complicaciones se producen por **fallos del set de infusión**: oclusión de catéter, filtración de insulina, formación de burbujas, acodamiento del catéter, desplazamiento de la cánula fuera del espacio subcutáneo...

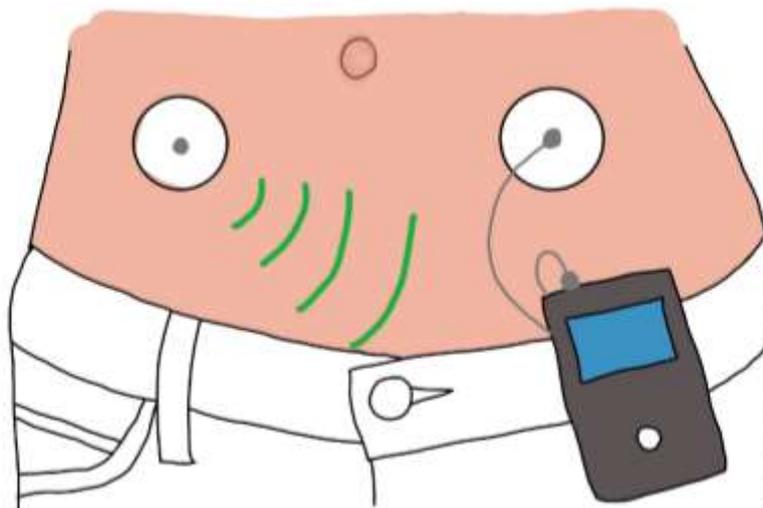
La interrupción del paso de insulina puede producir episodios de hiperglucemia, cetosis e incluso cetoacidosis diabética. Estos problemas son más frecuentes cuando no existe una adecuada selección y educación del paciente en el manejo del dispositivo.

Por otro lado, otra complicación habitual es la asociada al sitio de infusión. Lo más frecuente es la lipohipertrofia (26% de los usuarios), le sigue la irritación o alergia a los adhesivos del set y la hiperpigmentación. Las infecciones cutáneas han ido disminuyendo en frecuencia y, cuando se presentan, suele ser por un inadecuado mantenimiento del set.

Finalmente, el uso de terapia con dispositivos electrónicos conlleva un aumento de los costes, aunque **se ha demostrado costo-efectivo** al obtener un mejor control metabólico y disminuir episodios de hipoglucemia severa que conllevan a la prevención de complicaciones crónicas y una mejor calidad de vida ⁽¹¹⁾.

D. TRATAMIENTO CON SISTEMAS INTEGRADOS (ISCI + MCG)

Los sistemas integrados, también conocidos como “páncreas artificial” o closed loop, consisten en la **integración de los niveles de glucemia intersticial y la infusión de insulina con ayuda de un algoritmo computacional**. Se trata de la unión del ICSI y MCG de tal manera que el infusor disminuye o aumenta la entrega de insulina basal en función de lo que indica la monitorización. Esto permite detener de forma automática la infusión de insulina frente a hipoglucemias, incluso antes de que ocurran, y posteriormente reanudarla. Los umbrales de suspensión se programan de forma individualizada para cada paciente.



Sistema de asa cerrada

Se denominan por ahora sistemas híbridos porque, aunque la administración basal de insulina es automática, el paciente aún tiene que informar al sistema sobre la actividad física y deben anunciarse las ingestas y utilizar un recomendador de bolo de insulina al igual que cuando la bomba de insulina no está conectada a ningún sensor. El paciente debe informar en relación con las comidas si la ingesta será la habitual, mayor o menor, pero sin necesidad de medir la glucemia capilar ni contar

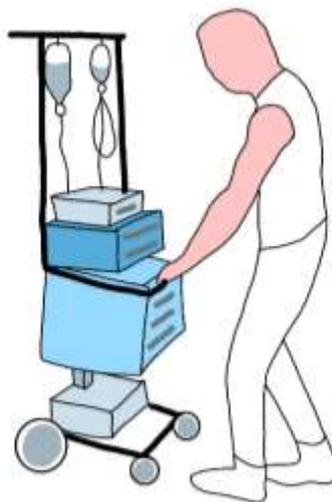
hidratos de carbono. En algunos sistemas híbridos (medtronic 670g) el paciente debe ejecutar los bolos, contando hidratos de carbono y midiendo la glucemia capilar.

I. Historia ⁽¹²⁾

A principios de la década de 1960, Arnold Kadish desarrolla el primer sistema de administración de insulina de circuito cerrado. En este caso consistía en un **catéter intravenoso** que monitorizaba de manera continua los niveles de glucosa en sangre y dos bombas que contenían insulina y glucosa o glucagón de administración intravenosa. Las bombas se activaban en función del umbral de glucosa definido para cada una.

El uso del término de “**páncreas artificial**” comienza a principios de la década de los 70, cuando se diseñan sistemas en los que un ordenador programado para responder a la monitorización continua de glucosa venosa controla la administración intravenosa de insulina y/o dextrosa. Se trataba de un aparataje muy voluminoso y complejo, que requería la conexión constante del paciente a través de catéteres intravenosos, por lo que su uso se limitó a la investigación. Permitió estudiar patrones glucémicos de pacientes durante su ingreso hospitalario y determinar la dosis ideal de insulina necesaria.

En 1980 un grupo japonés desarrolla el primer sistema de páncreas artificial portátil mediante un sensor de glucosa subcutáneo combinado con bombas intravenosas de insulina y glucagón.



Primeros modelos de “páncreas artificial” portátil

Los dispositivos de MCG e ISCI, cada vez más sofisticados y accesibles, permiten que a partir del 2000 se acelere el desarrollo de los sistemas de circuito cerrado. En el 2005 la Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) define seis categorías de sistemas de páncreas artificial según el nivel de automatización involucrado:

- **Sistemas de suspensión por hipoglucemia:** la bomba suspende la infusión de insulina por debajo de un determinado umbral de glucosa de manera automática.
- **Sistemas con parada por predicción de hipoglucemia:** son capaces de suspender de forma preventiva la infusión de insulina
- **Sistemas con infusión por predicción de hipoglucemia o hiperglucemia.**
- **Sistemas de asa cerrada híbridos:** requieren programación manual de bolos de insulina con las comidas por parte del paciente.
- **Sistemas de asa cerrada completamente automatizados:** no requiere intervención del paciente para los bolos.
- **Sistema de asa cerrada multihormonal:** igual que el anterior, pero con hormona contrarreguladora (glucagón).

El ensayo de Winzimer et al. en 2008 fue el primero que demostró la mejoría del control glucémico durante la noche con los sistemas híbridos respecto del sistema de circuito abierto convencional. Posteriormente, numerosos ensayos demuestran el aumento del tiempo en rango y reducción de la hipoglucemia, además de la mejoría de la HbA1c y los niveles medios de glucosa.

II. Algoritmos

Existen diferentes tipos de algoritmos computacionales. Los más utilizados en la actualidad son el **control predictivo basado en modelos (MPC)** y, posteriormente, el **proporcional-integral-derivado (PID)**.

El primero de ellos utiliza un sistema glucorregulador que mediante un modelo matemático predice las variaciones de glucosa y determina la dosis necesaria de insulina para obtener un determinado objetivo, teniendo en cuenta la sensibilidad de insulina estimada. Por otro lado, los sistemas PID ajustan la dosis en función de la diferencia entre los niveles de glucosa medidos y objetivo (componente proporcional), el área bajo la curva (componente integral) y el coeficiente de variación (tasa de cambio en los niveles de glucosa medidos durante tiempo) (componente derivado).

Sin embargo, en 2013 comienza un nuevo movimiento bajo el hashtag #WeAreNotWaiting, en referencia a la frustración de los pacientes por los retrasos en la aprobación regulatoria y al desarrollo de los sistemas cerrados. Todo ello impulsa la creación de **algoritmos de código abierto** que conecta los sistemas ISCI con la MCG mediante la instalación del software en teléfonos inteligentes. Algunos ejemplos son OpenAPS, AndroidAPS y Loop. Estudios *in silico* han demostrado un mejor control glucémico y de la calidad de vida de los pacientes, sin embargo, la mayoría de los sistemas DIY (“hágalo usted mismo”) actualmente carecen de estudios de seguridad formales y de aprobación por organismos reguladores. El pasado 23 de

enero la FDA aprueba el primer sistema DIY conocido como Tidepool Loop, disponible tanto para iOS como Apple (13).

III. Sistemas completamente cerrados

Los sistemas híbridos requieren la intervención del usuario para la administración de los bolos, sin embargo, los sistemas completamente cerrados se encuentran diseñados de manera que la administración de insulina es totalmente automatizada. Los sistemas cerrados **son capaces de reconocer comidas no anunciadas y estimar la ingesta de carbohidratos mediante la tasa de cambio en los niveles de glucosa o bolos de insulina requeridos**. Por esto mismo, estos sistemas son especialmente útiles en el caso de usuarios que con frecuencia omiten o tienen dificultades para calcular la composición de las ingestas.

El principal desafío de los sistemas completamente cerrados es el control glucémico durante y después del ejercicio. Breton et al. integraron un monitor de frecuencia cardíaca al sistema, sin embargo, no demostraron una reducción significativa de los eventos hipoglucémicos (14). Los algoritmos todavía no son capaces de detectar la duración, intensidad y tipo de actividad física que se va a realizar.

El único sistema completamente cerrado es el STG-55, desarrollado y comercializado únicamente en Japón. En este caso el sistema utiliza un acceso intravenoso-intravenoso y son únicamente de uso hospitalario, en periodos perioperatorios, durante un máximo de 3 días (15).

IV. Sistemas cerrados de dos hormonas

Los sistemas de dos hormonas utilizan la **insulina** para evitar la hiperglucemia y una **hormona contrarreguladora** para contrarrestar la hipoglucemia. Estos sistemas son capaces de prevenir la hipoglucemia de forma más eficaz.

Los primeros sistemas desarrollados utilizan **glucagón** para contrarrestar el efecto de la insulina. Son muy eficaces ya que el glucagón tiene un inicio de acción de 5 minutos, mientras que la insulina rápida es de 10 a 15. En comparación con la terapia con bomba de insulina convencional, han demostrado reducir la hipoglucemia, mejorar los niveles medios de glucosa y aumentar el tiempo en rango. El problema de estos sistemas es la **falta de formulaciones líquidas estables** de glucagón, lo que hace necesario que los cartuchos tengan que ser reemplazados cada 8 horas máximo.

Otra opción de hormona contrarreguladora que ha demostrado un mejor control glucémico diurno y la reducción de la hiperglucemia posprandial es el **pramlintide**. Se trata de un análogo sintético de la amilina que retarda el vaciamiento gástrico y suprime la producción de glucagón, prolongando la saciedad. En este caso su uso está

limitado por la necesidad de dos reservorios de infusión separados. Su investigación sigue en curso y no se ha comercializado en España ⁽¹⁶⁾.

V. Evidencia de la seguridad y eficacia de los sistemas integrados

Múltiples ensayos controlados **han demostrado de forma sólida que los sistemas de circuito cerrado son seguros y efectivos**, mejoran significativamente el control glucémico y, por lo tanto, tienen el potencial de reducir las complicaciones de la diabetes a largo plazo.

En 2016 la FDA aprueba el uso del sistema de circuito cerrado híbrido Medtronic 670G. Se realizó un ensayo no aleatorio de un solo brazo con 124 usuarios de bombas durante tres meses en su domicilio en el cual no se produjo ningún episodio de hipoglucemia grave o cetoacidosis diabética (CAD), lo que confirmó su seguridad en el entorno domiciliario ⁽¹⁷⁾. Posteriormente, un estudio de cohorte retrospectivo, Akturk et al. tampoco encontraron eventos de hipoglucemia grave o CAD ⁽¹⁸⁾. Actualmente ya existe una versión mejorada, más automatizada y sencilla para los usuarios que es la MiniMed 780G.

Tres años más tarde, el algoritmo Tandem Control-IQ recibe la aprobación de la FDA. Se diferencia del sistema de Medtronic en que el algoritmo ha sido aprobado para su uso con cualquier bomba de insulina habilitada con controlador alternativo. Este sistema híbrido ha demostrado su eficacia en varios ensayos aleatorizados multicéntricos. Un ejemplo es el de Brown et al. ⁽¹⁹⁾ en el que, mediante la comparación de grupos paralelos, se obtienen mejorías del tiempo en rango de 11 puntos porcentuales de forma significativa, además de una reducción de HbA1c del 0,33% a favor de los grupos de circuito cerrado.

El metaanálisis de tres de los ensayos controlados aleatorios que compararon Control-IQ con un grupo de control utilizando el sistema de MCG en pacientes con DM1 entre 2 y 72 años de edad demuestra el efecto beneficioso del mismo. Se estima un aumento del tiempo en rango del 57% al inicio y 70% durante el seguimiento de tratamiento en el brazo de pacientes con uso de asa cerrada. También se obtuvieron reducciones significativas de glucosa media, tiempo de hiperglucemia e hipoglucemia y de la HbA1c ⁽²⁰⁾.

VI. Evidencia del efecto sobre la calidad de vida de los pacientes

Se ha demostrado que los sistemas híbridos de circuito cerrado **reducen la carga del control de la diabetes y mejoran la calidad de vida**. Generalmente, los usuarios refieren una mejor calidad del sueño, menos tiempo dedicado al control de la diabetes y una disminución de la ansiedad con respecto a la hipoglucemia y la hiperglucemia en varios estudios.

Los pacientes destacan la capacidad del circuito cerrado para responder a los niveles altos y bajos de glucosa en sangre de maneras que se extienden más allá de sus propias capacidades. Además, señalan que el sistema actúa como una red de seguridad y elimina errores, como cuando se olvida un bolo a la hora de comer o se realiza una actividad no planificada.

Por otro lado, las preocupaciones sobre problemas técnicos, la inexactitud de la MCG y la carga de usar múltiples dispositivos siguen siendo frecuentes y son problemas que deberán abordarse en futuras generaciones de sistemas de circuito cerrado ⁽²¹⁾⁽²²⁾.

VII. Costo-efectividad del tratamiento

Los sistemas integrados suponen un alto gasto inicial, por ello se han realizado numerosos estudios en los que **se demuestra la rentabilidad de este sistema**. En varios análisis se descubre que el sistema integrado es una opción de tratamiento más rentable que el sistema paralelo sin conexión, asociándose a una ganancia en años de vida ajustados por calidad (AVAC) de entre 0,35 y 3,1.

La reducción de las complicaciones tanto a corto como a largo plazo consiguen mitigar los grandes costos medios de por vida. En los estudios se estima una relación costo-efectividad incremental (RCE) entre 11.612€ y 44,982€ por año ganado de vida (AVAC).

Por lo tanto, los mayores costos **se compensan con la disminución de los costos directos de las complicaciones y los indirectos** asociados a la pérdida de productividad en el lugar de trabajo. Además, se producen mayores reducciones de HbA1c, que conduce a una mejor esperanza de vida global y ajustada por calidad a largo plazo. ⁽²³⁾

3. OBJETIVOS

La hipótesis de este trabajo es que la evolución a un sistema de asa cerrada partiendo del uso de bomba de insulina y monitorización continua de glucosa (MCG) de forma independiente pueda servir para mejorar el control metabólico de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en su uso clínico en vida real. Para ello nos planteamos los siguientes objetivos:

- **OBJETIVO PRINCIPAL:** evaluación de la eficacia del sistema integrado en la reducción de la **hemoglobina glicosilada (HbA1c)**.

- **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**
 - Evaluación de la eficacia del sistema integrado en la mejoría del **tiempo en rango (TIR)** o porcentaje de tiempo de glucemia entre 70 y 180 mg/dL.
 - Evaluación de la eficacia del sistema integrado en la mejoría del **tiempo por debajo del rango (TUR)** o porcentaje de tiempo de glucemia igual o inferior a 60 mg/dL.
 - Evaluación de la eficacia del sistema integrado en la disminución del **coeficiente de variación (Cv%)**.
 - Evaluación de posibles **factores predictores de eficacia** del sistema integrado.
 - Determinación de características de los pacientes que los hace mejores **candidatos** para el tratamiento con el sistema integrado.
 - Evaluación del **efecto del control glucémico** sobre los valores de HbA1c plasmática.
 - Evaluación del efecto del sistema integrado sobre **el peso** de los pacientes.

- **OBJETIVOS EXPLORATORIOS:**
 - Evaluación de la correlación de la HbA1c y el estimador del sistema de monitorización (IMG).
 - Evaluación de posibles parámetros relacionados con el control metabólico durante el tratamiento con el sistema de bomba de insulina y MCG de forma independiente.

4. METODOLOGÍA

Se trata de un **estudio observacional retrospectivo en vida real** en práctica clínica. Se seleccionaron un total de 26 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que se encontraban bajo tratamiento con bomba de insulina y sensor flash no conectados y pasan a un sistema híbrido de asa cerrada con el fin de evaluar los cambios que se producen en el control metabólico tras el comienzo de esta terapia. Para ello se evalúan diferentes parámetros entre los cuales se considera como variable principal la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Además, se valorará el índice de masa corporal (IMC), tiempo en rango (TIR), tiempo por debajo de rango (TUR), coeficiente de variación glucémica (CV%) o el promedio de glucemia registrados antes de iniciar el tratamiento con el sistema integrado y en su última visita de seguimiento.

La población objetivo fueron pacientes diagnosticados de DM1 que **evolucionan de un sistema de bomba y monitorización flash (FreeStyle Libre®) a un sistema de Asa Cerrada** en seguimiento por el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV). Todos ellos comenzaron con el sistema integrado en el mes de Julio del año 2022 y realizaron dos sesiones de educación diabetológica y adiestramiento en el uso del sensor y bomba de insulina correspondiente.

Los datos que se recogen son los últimos disponibles en la historia clínica del Servicio Cántabro de Salud y en la correspondiente aplicación de descarga de bomba de cada paciente y del sistema flash antes de iniciar el sistema integrado y a los 7 meses de comenzar con el sistema correspondiente (YourLoops®, Glooko® y CareLink® - *anexo II*-). Se incluyeron las siguientes variables:

- Código de paciente
- Últimos datos registrados con el sistema flash:
 - Peso
 - Talla
 - IMC
 - Última HbA1c
 - Adherencia MCG
 - Número de escaneos diarios
 - TUR
 - TIR
 - Glucemia promedio
 - Coeficiente de variación
 - Indicador de gestión de glucosa estimado por el sistema de monitorización (IMG).
 - Frecuencia de hipoglucemia
 - Tiempo diario de hipoglucemia

- Últimos datos registrados con el sistema de Asa Cerrada
 - Peso
 - IMC
 - Última HbA1c
 - Tiempo de uso del sistema integrado
 - TIR
 - TUR
 - Tiempo diario de hipoglucemia
 - Coeficiente de variación
 - Glucemia promedio
 - Indicador de gestión de glucosa estimado por el sistema de monitorización (IMG).

Se utiliza un sistema de codificación de pacientes con el fin de garantizar la protección de datos de los participantes en el estudio y evitar sesgos de observación. Para ello se utiliza un doble sistema en el cual se asigna un número aleatorio de codificación a cada número de historia clínica con el cual se podía identificar a cada paciente.

Los datos utilizados forman parte del “Registro Nacional de Terapia ISCI”. Todos los pacientes firman el consentimiento informado, además de recibir una hoja informativa (*anexo III y IV*).

Los datos fueron almacenados y evaluados a través del paquete estadístico IBM SPSS Statistics® versión 20.0.

El dato más trascendental para la valoración del control metabólico en este estudio es la evolución de la HbA1c. Otros datos que también se tienen en cuenta son: el IMC, coeficiente de variación, TIR, TUR y glucemia promedio.

La variable principal del estudio es la HbA1c, por ello para la evaluación de la eficacia del tratamiento se considerará la diferencia entre la última HbA1c y la última medida de HbA1c obtenida antes de comenzar el sistema integrado. De esta forma, a mayor diferencia implicará la obtención de un mejor control.

Se realiza un análisis retrospectivo en el cual se utiliza la prueba de la *t* de Student para datos emparejados con el objetivo de evaluar las posibles diferencias existentes entre los parámetros de control metabólico antes y después del comienzo del tratamiento de insulina en asa cerrada.

Mediante la aplicación del Test de Smirnov se confirma la distribución normal de las siguientes variables: años de evolución, IMC, última HbA1c con el sistema flash, adherencia a la MCG, número de escaneos diarios, TUR, TIR, promedio de glucemia,

cv%, indicador de gestión de glucosa estimado por el sistema flash, frecuencias de hipoglucemias y el tiempo de uso del sistema integrado.

La existencia de relaciones entre las distintas variables normales se analiza mediante el cálculo del Índice de Correlación de Pearson. Se tomó como significación estadística $P < 0,05$.

5. RESULTADOS

- DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES		
Total (n)	26	
Sexo	21 mujeres	5 hombres
Edad (rango en años)	30-74	
Años de evolución de enfermedad (mediana, rango)	33 (10-60)	
Tratamiento previo	Bomba de insulina + MCG Flash	
Escaneos diarios (media, mediana)	10,35 (8,5)	
HbA1c (%)(media, SD)	Total = 7,55 (0,802)	
	Mujeres	Hombres
	7,64	7,16
IMC (Kg/m2)(medio, SD)	26,67 (4,8)	
	15 pacientes con IMC>25	
TIR (%)(media, SD)	56,46 (15,19)	
TUR (%)(medio, SD)	4,15 (3,04)	
Promedio de glucosa (mg/dL)(media, SD)	161,76 (27,9)	
<small>MCG= monitorización continua de glucosa ; HbA1c= hemoglobina glicosilada ; IMC= índice de masa corporal ; TIR= porcentaje de tiempo en rango (glucemia de 70-180 mg/dL) ; TUR = tiempo por debajo de rango (glucemia <70 mg/dL) ; SD = desviación estándar</small>		

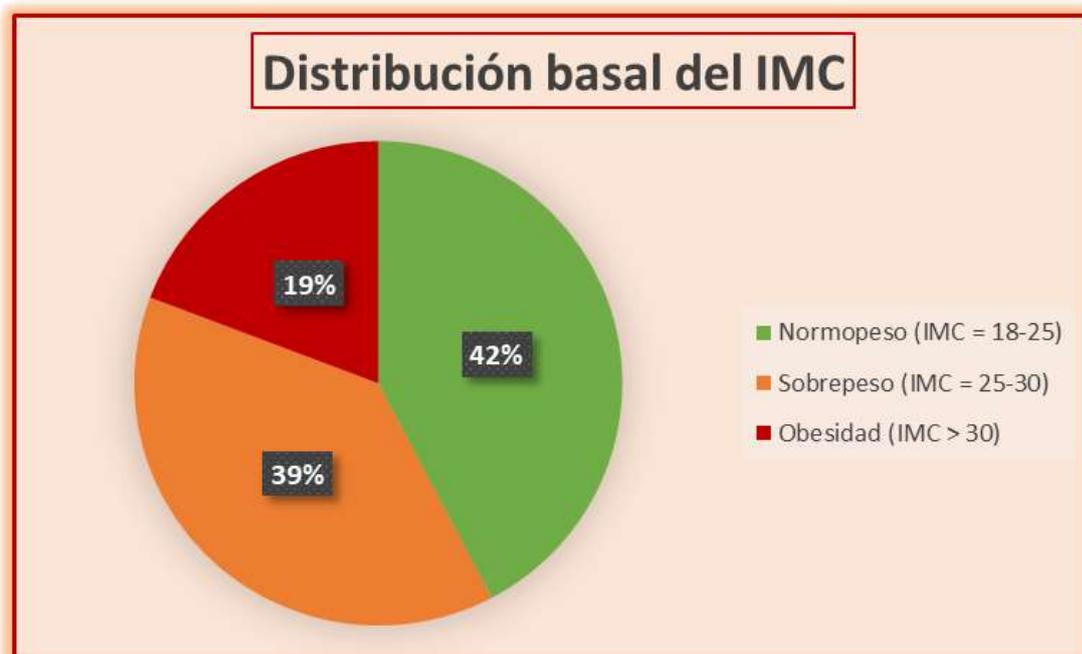
En el estudio se incluyó un total de 26 pacientes de raza caucásica diagnosticados de DM1 de los cuales 21 fueron mujeres y 5 hombres. La media de edad de los pacientes fue de 48 años, siendo el paciente más joven de 30 años y el mayor de 74 años. Por otro lado, la mediana de tiempo de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico hasta el día de hoy es de 33 años siendo el mínimo 10 años y el máximo de 60 años.

Antes de comenzar con el sistema de infusión en asa cerrada, todos los pacientes se encontraban en tratamiento con bomba de insulina y sensor flash sin ningún tipo de acoplamiento entre los mismos. La media de escaneos realizados por parte de los pacientes con el sistema flash era de 10,35 (mediana 8,5), siendo lo más frecuente los 8 escaneos diarios (15,4% de los pacientes). Solamente 2 de los 26 pacientes realizaban 5 escaneos o menos.

La indicación de la evolución al tratamiento con el sistema integrado fue la presencia de hipoglucemias graves, hipoglucemias inadvertidas o planificación de embarazo (6 de las mujeres).

En cuanto a los datos referentes al control metabólico de los pacientes antes de comenzar con el Sistema Integrado el valor medio de la HbA1c en ese momento era de 7,55% (SD 0,802). La media de HbA1c en hombres era de 7,16, mientras que la de las mujeres era de 7,64. Al realizar la prueba T de Student para muestras independientes, esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0,239$). Cabe destacar que el 26,9% de los participantes ya tenía HbA1c igual o menor de 7%.

El estado nutricional de los pacientes se encontraba entre el normopeso ($18 < \text{IMC} < 25$) y sobrepeso ($25 < \text{IMC} < 30$), siendo el IMC medio de 26,67 Kg/m² (SD 4,8). El 57,7% de los participantes tenían sobrepeso, lo que corresponde a 15 de las 26 personas incluidas en el estudio.



Por lo que se refiere a datos obtenidos del sistema flash, la media de TIR era de 56,46% (SD 15,19), de TUR 4,15% (SD 3,04) y el promedio de glucosa media de 161,76 mg/dl (SD 27,9).

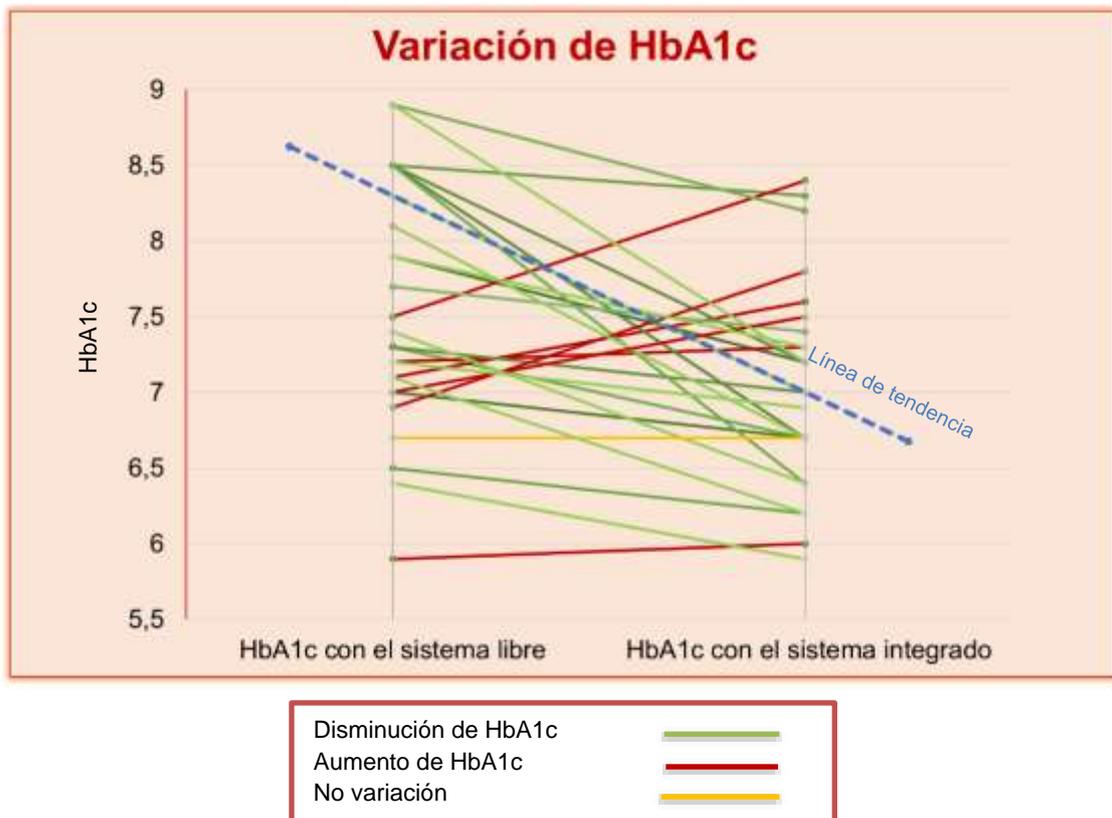
El 76,9% de la muestra tenía un $\text{TUR} \leq 5\%$, siendo la mediana del TUR medido en el sistema flash de 3,5%. Por otro lado, 16 personas, el 61,5% de la muestra, no sufría hipoglucemias, el 34,7% sufría entre 1 y 4 hipoglucemias mensuales, mientras que solo uno de los pacientes tenía hasta 14 hipoglucemias.

- **EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL SISTEMA INTEGRADO EN EL CONTROL METABÓLICO**

	SL	SI	DM	IC 95%		p
				Inferior	Superior	
HbA1c (%)	7,55	→ 7,03	-0,52	0,19	0,83	0,003
TIR (%)	56,46	→ 72	15,54	-20,33	-10,75	0,001
TUR (%)	4,15	→ 2,02	-2,13	0,83	3,44	0,002
Promedio glucemia (mg/dL)	161,76	→ 153,56	-8,2	-2,35	18,75	0,39
Cv (%)	39,11	→ 32,09	-7,02	4,59	9,45	0,009
IMG (%)	7,17	→ 6,98	-0,19	-0,02	0,41	0,076

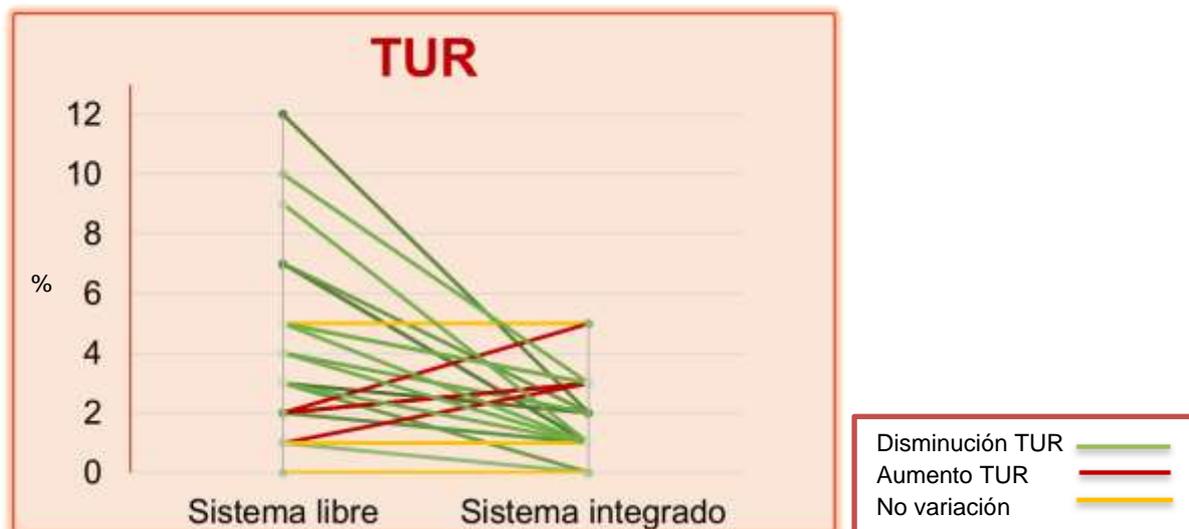
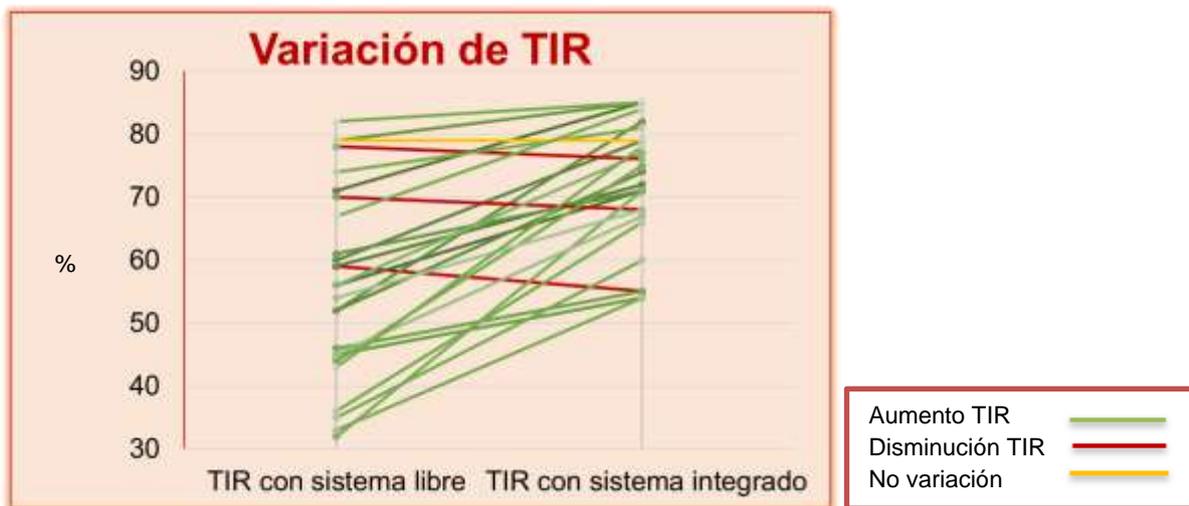
SL= sistema libre; SI=sistema integrado; IC = intervalo de confianza; DM= diferencia de medias; HbA1c= hemoglobina glicosilada; TIR= porcentaje de tiempo en rango (glucemia de 70-180 mg/dL); TUR = tiempo por debajo de rango (glucemia <70 mg/dL) ; Cv= coeficiente de variación; IMG = indicador de gestión de glucosa

Al final del seguimiento, los pacientes tienen un valor medio de HbA1c de 7,03% (SD 0,68), lo que supone una disminución media de 0,5 puntos en la HbA1c de forma estadísticamente significativa (IC95%= 0,19 a 0,83, p=0,003) tras la instauración del tratamiento en asa cerrada. En cambio, si la comparación se realiza con los datos obtenidos de HbA1c estimada por el sistema de monitorización, los resultados no son estadísticamente significativos (media de diferencia de HbA1c= 0,19, p=0,076).



El 73,1% de la muestra disminuyó el valor de su HbA1c y el 23,1% lo aumentó, pero en un máximo de 0,9 puntos. Además, el 26,9% de los pacientes consiguen una disminución de 1 punto o más de HbA1, llegando a un máximo de 2,1 puntos de diferencia. De esta forma, se pasa de un 26,9% a un 53,8% de la muestra que logra valores de HbA1c iguales o menores de 7% que corresponde al objetivo óptimo de control recomendado por la American Diabetes Association (ADA).

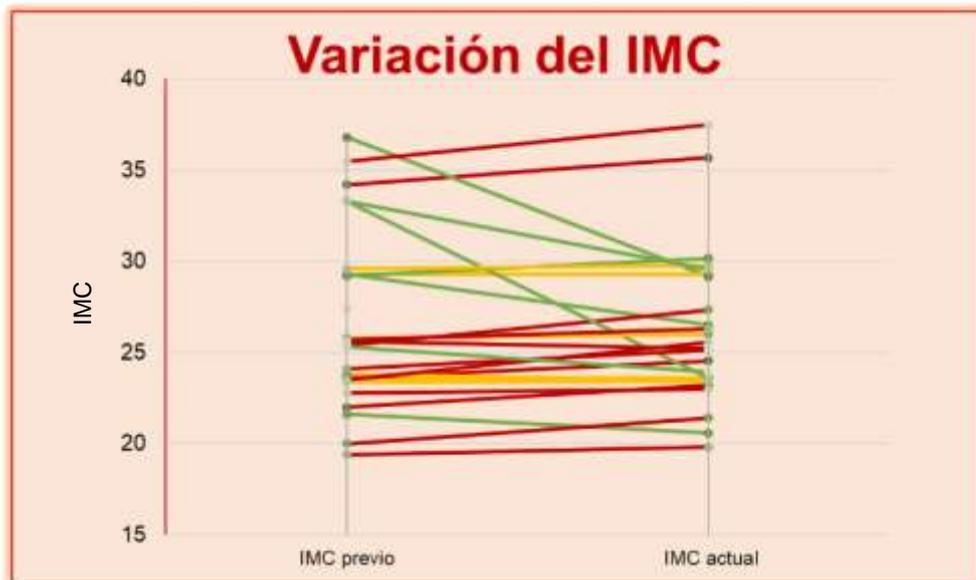
El TIR, considerado como el porcentaje de tiempo durante el cual los pacientes tienen valores de glucemia entre 70 y 180 mg/dL, aumenta en un 15,54% ($p < 0,001$). Además, el TUR, o porcentaje de tiempo que el nivel de glucosa estuvo por debajo 70 mg por decilitro, disminuyó en un 2,14% también de forma significativa ($p = 0,002$). Sin embargo, el promedio de glucemia no difirió significativamente ($P = 0,122$).



El coeficiente de variación disminuyó un 7,01923% ($p < 0,001$) lo que refleja también la mejoría del control glucémico.



En cuanto al IMC, no se observan modificaciones estadísticamente significativas. El 44% de la muestra ganó 1 kg o más de peso, siendo la máxima ganancia de 5,6 kg. Sin embargo, el 28% (7 personas) adelgazó más de 2 kg, entre los cuales dos personas perdieron más de 20 kg. El otro 28% se mantuvo en un peso estable (variación de menos de 1kg de diferencia).

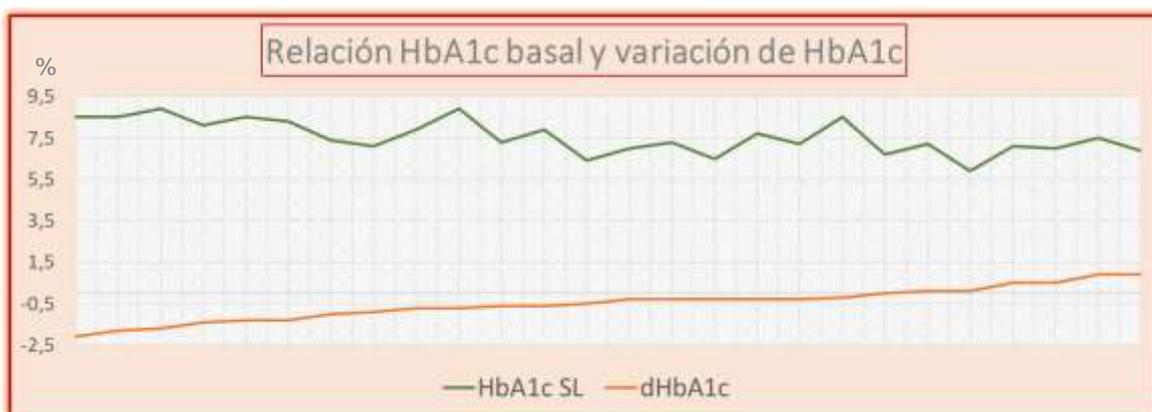


Cabe destacar también que 6 de las 7 personas que adelgazaron durante el estudio, sufrían sobrepeso. El IMC previo medio de las personas que perdieron peso era mayor que el de las que engordaron (29,31 y 25,67 respectivamente), sin embargo, esta diferencia no es estadísticamente significativa al realizar la prueba de t de Student para muestras independientes ($p=0,186$).



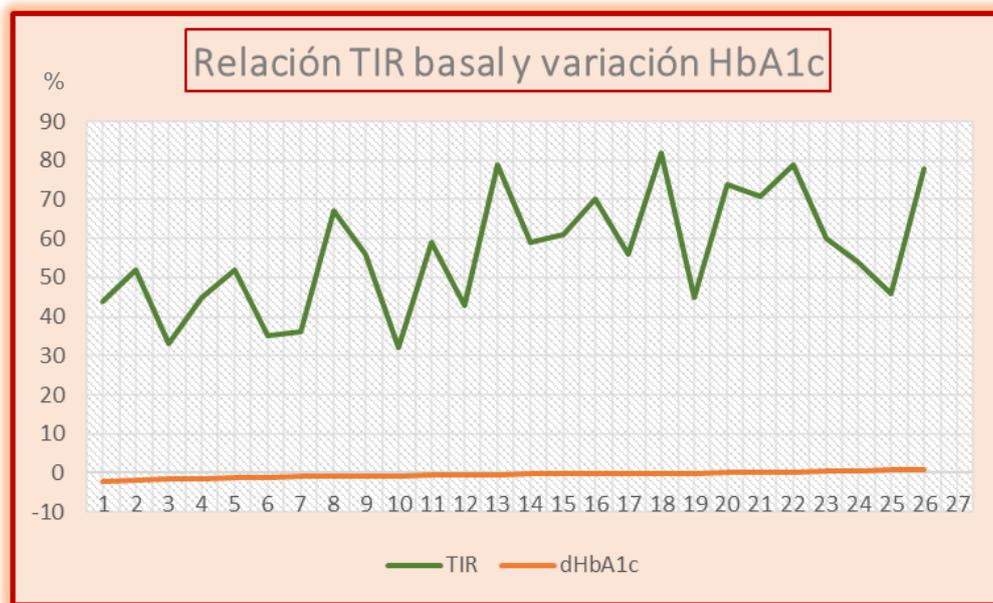
- EVALUACIÓN DE POSIBLES FACTORES PREDICTORES DE EFICACIA**

Valores basales más altos de HbA1c se relacionan con mayores disminuciones de la misma al evolucionar al sistema de asa cerrada. El coeficiente de correlación entre la última HbA1c medida antes de comenzar el sistema integrado y su variación una vez comenzado el nuevo sistema es de - 0,638 con una significación bilateral $<0,001$.



HbA1c SL = valores de hemoglobina glicosilada con el sistema libre basal
dHbA1c = diferencia de hemoglobina glicosilada (HbA1c sistema integrado – HbA1c SL)

De manera análoga, valores más bajos de TIR se relacionan con mayores variaciones de HbA1c. Se obtiene un coeficiente de correlación de 0,582 con una significación bilateral $<0,01$.



TIR (%) = tiempo en rango (glucemia entre 70 y 180 mg/dL)
dHbA1c = diferencia de hemoglobina glicosilada (HbA1c sistema integrado – HbA1c sistema libre basal)

Un menor Cv% basal y TUR basal del sistema flash también se correlacionan con la mejoría de los valores de HbA1c (coeficiente de correlación de 0,503 y 0,399 respectivamente), significativo en el nivel 0,05.

No se detecta significación estadística en relación con el IMC, edad del paciente, los años de evolución de la enfermedad, la adherencia al sistema de monitorización (considerado como tiempo de uso del sistema), el número de escaneos diarios antes de comenzar el sistema integrado, el promedio de glucemia o la frecuencia de hipoglucemias.

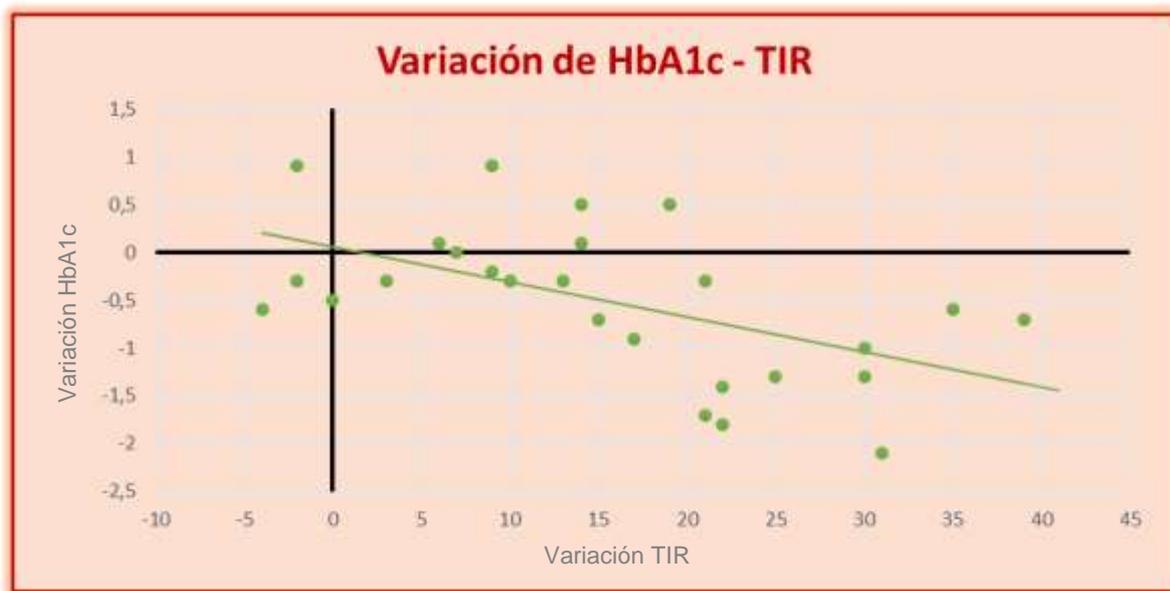
Finalmente, tampoco se encuentra relación en cuanto al sexo como factor predictor de eficacia. La media de variación de HbA1c para los hombres es de 0,52 puntos (IC 95% de 0,34 a 0,72), mientras que para las mujeres es de 0,509 (IC 95% de 0,167 a 0,895), sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (diferencia de medias 0,01 y $p=0,98$).

- **EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL CONTROL GLUCÉMICO SOBRE LOS VALORES DE HbA1c**

Como objetivo exploratorio se ha querido evaluar la relación entre la variación de HbA1c y otros indicadores de control glucémico a lo largo del estudio. Para ello se estudia la correlación existente entre la variación de la propia HbA1c y la variación de

los datos de glucemia: TIR, TUR y coeficiente de variación (Cv%). Se confirma que todos ellos parecen tener una correlación moderada (entre -0,4 y -0,6) estadísticamente significativa.

Entre la diferencia de TIR y la de HbA1c se establece un coeficiente de correlación de -0,569 ($p=0,003$). Para el TUR y Cv% existe una correlación de -0,509 y -0,483 respectivamente con una significación $<0,02$.



Variación HbA1c = HbA1c con SI – HbA1c con SL
Variación TIR = TIR con SI – TIR con SL

Asimismo, con el objetivo de evaluar la fiabilidad de los datos de HbA1c estimados por el sistema de monitorización continua de glucosa se compara la variación de HbA1c real con la variación de la estimada por el sistema. No se establece relación estadísticamente significativa entre estos dos parámetros: coeficiente de correlación=0,164, donde $p=0,423$. Sin embargo, los valores de HbA1c y los valores estimados por el sensor antes de comenzar el sistema integrado sí tienen una buena correlación (coeficiente de correlación= 0,638) de manera significativa $p<0,01$.

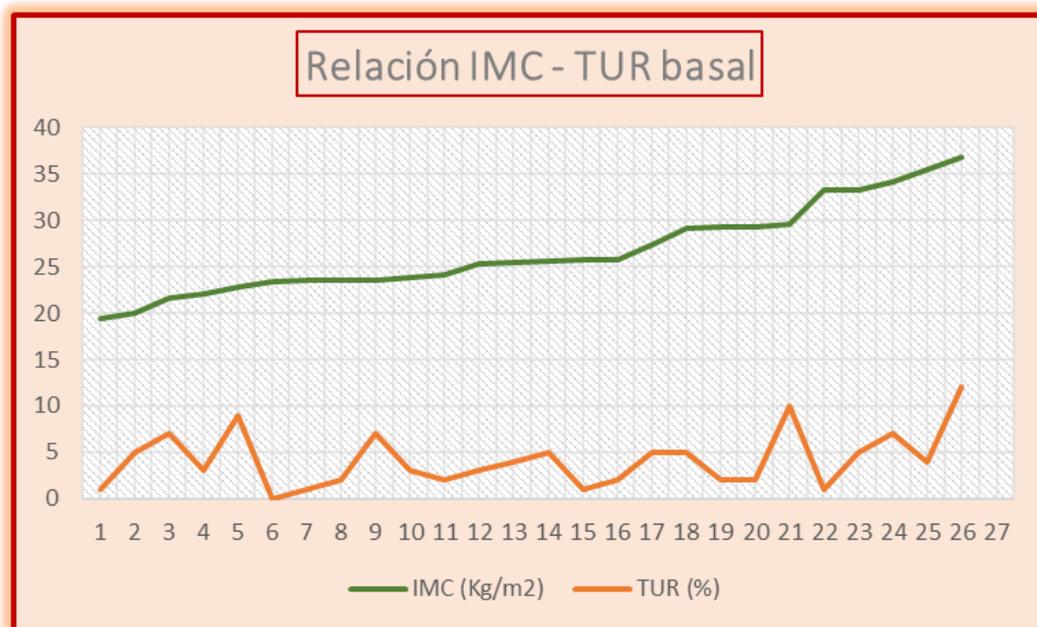
- **EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL CONTROL GLUCÉMICO SOBRE EL PESO**

Como se comentaba anteriormente, durante el estudio 7 personas adelgazaron, 11 engordaron y 7 no variaron de peso. Se ha observado que la variación de la HbA1c no se relaciona con la variación del peso (coeficiente de correlación=0,276, $p=0,182$).

Evaluando los datos del sistema flash, se ha observado que existe correlación estadísticamente significativa entre el IMC y TUR (valores elevados de TUR se

relacionan con IMC más alto), sin embargo, dicha relación se pierde cuando esto mismo se analiza una vez comenzado el sistema integrado.

El coeficiente de correlación entre IMC y TUR previo al sistema integrado es de 0,628, con una significación bilateral de 0,001. Si se analiza la correlación con otros datos de hipoglucemia (frecuencia de hipoglucemia, tiempo de hipoglucemia...) los resultados no son estadísticamente significativos.

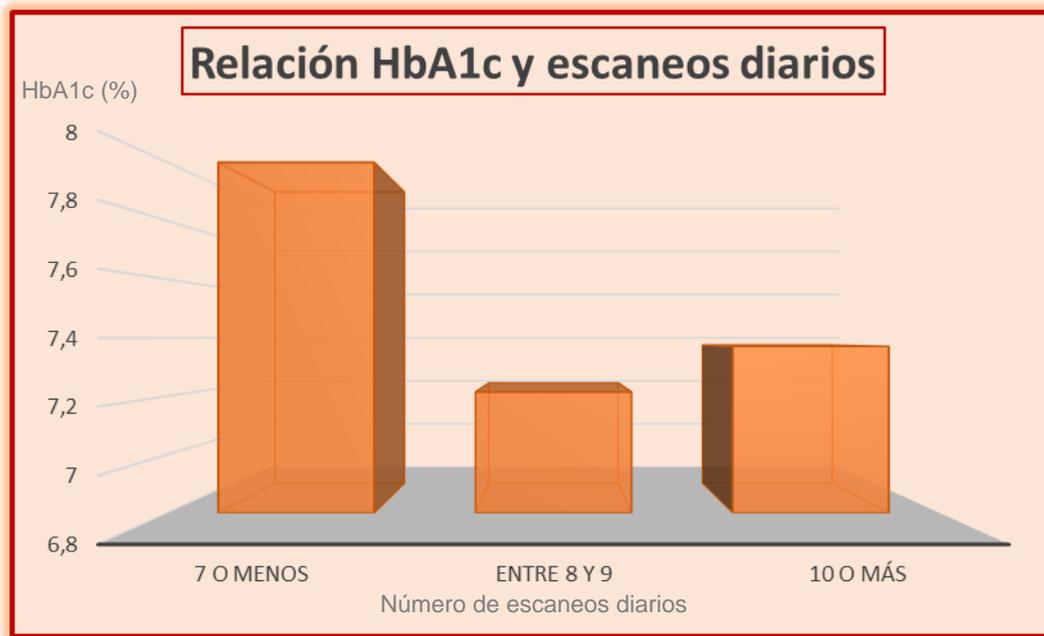


IMC = índice de masa corporal
TUR = tiempo bajo rango (glucemia <70 mg/dL)

- **EVALUACIÓN DE FACTORES RELACIONADOS CON EL CONTROL METABÓLICO CON SISTEMA FLASH**

No se ha observado relación estadísticamente significativa entre los valores de HbA1c obtenidos con el sistema flash y la cantidad de escaneos diarios (coeficiente de correlación de Pearson de -0,166 con $p=0,418$). Tampoco parecen relacionarse los escaneos diarios con el TIR obteniéndose un coeficiente de correlación=0,22 y $p=0,28$.

Con el objetivo de evitar sesgos de confusión, se realiza el análisis de forma estratificada en terciles. Los pacientes que hacen 7 o menos escaneos diarios, tienen una media de HbA1c de 8% (ds=0,82), los que hacen entre 8 y 9 escaneos de 7,214% (ds=0,65), mientras que los que hacen 10 o más, su HbA1c media es de 7,37% (ds=0,76). Sin embargo, al realizar la comparación de medias, se observa que no hay diferencias estadísticamente significativas.



HbA1c = hemoglobina glicosilada

Los años de evolución tampoco parece que estén relacionados de forma estadísticamente significativa con los valores de HbA1c, TIR y TUR medidos con el sistema flash.

El grado de adherencia al sistema MGI y la HbA1c parece que se relacionan de forma inversamente proporcional: a mayor adherencia, menor HbA1c, sin embargo, este resultado no es estadísticamente significativo (coeficiente de correlación= -0,383, $p=0,054$).

Finalmente, el IMC tampoco parece que tenga una correlación estadísticamente significativa con la HbA1c antes de comenzar el sistema cerrado.

- **EVALUACIÓN ESTRATIFICADA POR SEXO DEL EFECTO METABÓLICO**

La distribución del sexo en el estudio no es homogénea, por lo que es interesante el análisis de los resultados de forma estratificada por sexo. Para ello se compara la variación de HbA1c, TIR, TUR, Cv% y el peso de los hombres con el de las mujeres.

Como se comentó anteriormente, no existen diferencias estadísticamente significativas para la variación de HbA1c entre hombres y mujeres.

El TIR de las mujeres aumenta en un 17,14% de media (DS de 11,79), mediana de 15, mientras que el de los hombres aumenta un 8,8% (DS=10,71), mediana de 10. La diferencia de medias no es estadísticamente significativa ($p=0,172$). Lo mismo ocurre con el TUR, que las mujeres lo disminuyen en un 2,47% de media (máximo 10, mínimo

-2%), mientras que los hombres lo hacen en un 0,72% (máximo 4, mínimo -3%), sin establecerse diferencias estadísticamente significativas ($p=0,256$).

La mediana de disminución del coeficiente de variación de las mujeres es de 7,3 puntos (media= 7,75 punto, DS=6,05), mientras que la mediana de los hombres es 5,1 puntos (media = 3,94 puntos, DS=5,35). La significación estadística de las diferencias de la media = 0,207.

Por último, tampoco hay diferencias estadísticamente significativas en la variación del peso entre hombres y mujeres. De media, el peso aumenta en los hombres 1,12 kg mientras que disminuye en las mujeres en 1,64 kg.

6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Descripción de los pacientes

Los 26 pacientes incluidos en el estudio **se encontraban en tratamiento con bomba de insulina y monitorización continua de glucosa de forma independiente**. Los criterios de inclusión para el comienzo del tratamiento con el sistema integrado son principalmente la presencia de hipoglucemias graves o hipoglucemias inadvertidas a pesar de tratamiento con bomba y sensor, pero también la planificación de embarazo.

Otros pacientes en los que sería interesante implementar un sistema de asa cerrada pero no se incluyen en el estudio debido a que no se encuentra financiado por el sistema público de salud español serían: todos los pacientes con control glucémico subóptimo (definido como HbA1c >53 mmol/mol o 7%), aumento de la variabilidad glucémica, fenómeno del alba o la necesidad de flexibilidad en el estilo de vida.

La media de HbA1c de los pacientes antes de comenzar el sistema integrado era de 7,55%, el IMC de 26,67, el TIR de 56,46% y TUR de 4,15%. Según el sistema de monitorización, 16 personas no sufrían hipoglucemias y los valores de TUR son muy bajos, sin embargo, esto se debe a que las hipoglucemias de corta duración, aunque sean graves, no tienen representación porcentual en el periodo de 30 días en el que se realiza el informe de monitorización de la aplicación de descarga.

En cuanto a la distribución del sexo en el estudio, cabe destacar la baja representación masculina, con tan solo 5 participantes varones. Esta diferencia probablemente se deba a que **las mujeres colaboran más con el sistema de salud y tienen mayor disposición** frente al uso de nuevas terapias. Además, no se debe olvidar que uno de los criterios de inclusión es la **planificación de embarazo**.

Finalmente, destacar que el **57,7% de los pacientes del estudio tenían sobrepeso**, algo relativamente frecuente entre las personas con DM1. En el estudio SED1 se estima que hasta un 40% de los pacientes con DM1 presentan sobrepeso u obesidad⁽³⁾.

Evaluación del efecto en el control metabólico.

La terapia mediante los sistemas híbridos de circuito cerrado ha demostrado en múltiples ocasiones su seguridad y eficacia en la reducción de HbA1c, mediante el aumento de TIR y la disminución de hipoglucemias ⁽²⁴⁾. La novedad de este estudio radica en la **obtención de resultados significativos en un periodo de 7 meses y en un pequeño grupo de pacientes de origen caucásico**. De todas formas, varios estudios obtienen mejorías significativas ya en el primer mes ⁽²⁰⁾, incluso en las primeras horas de uso suponiendo una opción útil, por ejemplo, para la reducción del tiempo requerido para el control perioperatorio de glucosa ⁽²⁶⁾.

La variable principal representante del control metabólico que se considera en el estudio es la HbA1c, como en la mayoría de la bibliografía reciente. Al final del estudio la media de HbA1c de los pacientes ha pasado de un 7,55% (DS=0,82) con el sistema flash a un 7,035% (DS=0,68) con el sistema integrado, lo que supone una **disminución media de la HbA1c de 0,5%** (IC 95% = 0,19 a 0,83, p=0,003). Esto permite que el 53,8% de los participantes logre valores de HbA1c iguales o menores al 7%, objetivo recomendado por la ADA, cuando antes de comenzar el estudio solo lo cumplía el 26,9% de los sujetos.

La evidencia sobre la eficacia y superioridad de los sistemas cerrados frente a otras tecnologías para DM1 es abundante. En el metaanálisis de 52 estudios en el que se comparan distintas tecnologías, se llega a la conclusión de que mediante el uso de sistemas de asa cerrada se obtiene una reducción de entre el 0,96 y 0,87% de la HbA1c respecto a la terapia con múltiples inyecciones diarias, ya sea con MCG o análisis de glucosa capilar ⁽²⁵⁾.

Otros estudios obtienen resultados similares con el uso del sistema integrado en asa cerrada. Como se comentaba anteriormente, Brown et al obtienen mejoras de HbA1c del 0,33% ⁽¹⁹⁾ y el metaanálisis publicado en el pasado mes de abril detecta diferencias de -0,38% ⁽²⁰⁾.

Cabe destacar que nuestros pacientes, antes de comenzar el tratamiento con el sistema integrado, **se encontraban en tratamiento con el sistema de bomba y monitorización de forma independiente, el tratamiento inmediatamente inferior al sistema integrado.** Esto refleja que **se trata de pacientes complejos, que ya se encontraban bajo un tratamiento intensivo y que, aun así, no conseguían un correcto control glucémico.** Son pacientes que tenían una HbA1c muy cercana al objetivo y como se comentaba, cuanto más cercana está, más difícil es reducirla sin aumentar el riesgo de hipoglucemias.

En un estudio realizado en España sobre el tratamiento con bomba de insulina en circuito abierto, se observa una disminución media del 0,5% (6 mmol/mol) de la HbA1c. En este caso solo un 21% de los pacientes logró el objetivo HbA1c<7%, mientras que en nuestro estudio esta cifra asciende a un 53,8% de la muestra.

Por lo tanto, es importante señalar que los pacientes de nuestro estudio **siguen mejorando** aún más sus parámetros de control metabólico al evolucionar al sistema integrado, **a pesar de que todos ellos comienzan el tratamiento tras un tratamiento de por sí eficaz como es una bomba de insulina utilizada de forma paralela con el sistema de monitorización continua de forma independiente.**

Respecto al mantenimiento de los niveles de glucosa, se observó un aumento significativo del 15,54% de TIR, mientras que el TUR solamente disminuyó en un 2,14%, pero también con diferencia significativa. Sin embargo, no se obtienen

diferencias significativas en el promedio de glucemia estimado por el sistema de monitorización continua.

Estos resultados indican que **el aumento del tiempo en rango en este caso se produce a expensas de una disminución del tiempo de hiperglucemia (tiempo por encima del rango o TAR) más que debido a una reducción de hipoglucemias.** Estos hallazgos indican que, con la evolución a la nueva estrategia de tratamiento integrado, mejora mucho la hiperglucemia, pero también mejora la hipoglucemia de forma significativa, y aunque el tiempo en hipoglucemia ya es reducido de partida, un descenso casi a la mitad seguro es probable que sea especialmente valorado por los pacientes y sus médicos, ya que **la hipoglucemia limita mucho la intensificación de los tratamientos dirigidos a mejorar el control glucémico.**

Existe evidencia clara sobre el aumento del TIR mediante el uso del tratamiento con circuito cerrado, la mayoría de los estudios aportan una mejoría del 11% mediante la reducción del 10,8% del tiempo de glucemia >180 mg/dL y del 0,7% de TUR ⁽²⁰⁾. Los datos son similares a los obtenidos en este estudio, por lo que se confirma la eficacia del sistema integrado en el aumento del tiempo dentro del objetivo de glucosa.

En pocos estudios se incluyen la variable del TAR, pero Goran Petrovski et al. en su estudio realizado con pacientes tratados previamente con múltiples inyecciones diarias, observaron que el TUR no cambió, mientras que el TAR disminuyó significativamente. El TAR nivel 1 pasa de un 28,1% al 13,4% y el TAR nivel 2 de un 26,6% disminuye a un 5% del tiempo ⁽²⁸⁾.

La disminución de la variabilidad glucémica resulta un dato especialmente interesante, sobre todo a la hora de evitar complicaciones a largo plazo de la enfermedad. Como decía el ensayo DCCT ⁽⁵⁾, el control adecuado de los niveles de glucemia ha demostrado reducir el daño endotelial, especialmente a nivel microvascular. En este estudio los resultados apuntan a que con el sistema integrado se obtiene una **disminución del 7,019% del coeficiente de variación** ($p < 0,001$), por lo tanto, supone igualmente una **evidencia de la eficacia en la prevención de complicaciones tanto agudas, como crónicas.**

No se obtienen resultados significativos acerca de las variaciones sobre el peso de los pacientes. Tan solo el 28% de los pacientes mantuvieron un peso estable, mientras que el **44% de la muestra ganó 1kg o más de peso.** Por otro lado, las personas que adelgazaron lo hicieron de forma clínicamente significativa, perdiendo hasta **más de 20Kg en dos casos que partían de valores de IMC muy elevados** y manteniéndose dentro de los límites de normalidad de IMC.

Se ha observado que el reequilibrio de una diabetes descompensada produce aumento de peso debido a la interrupción de la glucosuria (que se estima que contribuye en un 70% al balance energético positivo) y la reducción del gasto

energético de 24h ⁽²⁹⁾. Por lo que **el reequilibrio de una diabetes descompensada puede causar un aumento de peso.**

Por otro lado, el **efecto insulínico** también favorece el aumento de peso de los pacientes. En este estudio no se ha considerado las unidades de insulina que necesitaba cada paciente, por lo que sería interesante ampliarlo para evaluar su relación con la variación de peso.

Finalmente, en esta misma línea, es preciso destacar que **las mayores pérdidas de peso se producen entre las personas con sobrepeso** (*gráfica "Variación IMC" de la página 32*). Aunque la tendencia sea a la ganancia de peso, se observa que 5 de los 7 pacientes que adelgazaron durante el estudio tenían inicialmente un IMC mayor de 28. Además, solo 2 personas de las 9 que había con IMC>28 ganan peso. Por lo tanto, la evolución al sistema en asa cerrada **podría tener un efecto beneficioso sobre el peso en pacientes con sobrepeso inicialmente**. Sería interesante la realización de otro estudio con mayor número de participantes (N) y mayor representación de los pacientes con obesidad.

Factores predictores de eficacia

Se han observado distintos factores predictores de eficacia, es decir, circunstancias o características del paciente que parece que se relacionan con la obtención de mejores resultados. Se trata de características que les hacen más susceptibles de obtener un mejor control metabólico mediante la evolución al sistema de asa cerrada.

Los resultados sugieren que los pacientes con valores más altos de HbA1c consiguen mayores reducciones de la misma. Por lo tanto, considerando que a mayor variación de HbA1c, mayor eficacia, se podría decir que **los pacientes con mayor HbA1c de partida, obtendrán mayor beneficio** del sistema integrado.

En este sentido, también se han obtenido resultados estadísticamente significativos con el TUR, TIR y coeficiente de variabilidad. Los datos indican que **cuanto menor sea el TIR, mayor será la eficacia de la evolución al sistema integrado** en el control metabólico de los pacientes.

Resultados similares se observan en otros estudios. En el metaanálisis de ensayos aleatorizados en pacientes entre 2 a 72 años ⁽²⁰⁾ se observó que los participantes con peor control glucémico inicial parecen tener un impacto sustancial. Además, no se identifican subgrupos que no se beneficien del sistema integrado, por lo que se podría aplicar tanto para los jóvenes como para adultos con DM1.

En el caso del TUR y Cv% parece que se establece una relación inversamente proporcional y que cuanto menores valores tengan los pacientes, se producirá un mayor efecto en la HbA1c. Posiblemente estos resultados no son valorables porque

los valores de TUR en la mayoría de los pacientes son muy bajos y realmente lo que sí que tiene significación directa es la relación con el TIR y la HbA1c. Además, se ha visto que los pacientes del estudio tienen un elevado TAR por lo que mantienen un TUR y Cv% bajo a expensas de niveles glucémicos usualmente elevados.

Por lo tanto, **los pacientes con peor control glucémico (mayor HbA1c y menor TIR) obtendrán mayores beneficios del sistema de asa cerrada.** Otros estudios han visto que existen otros factores que predisponen a la obtención de mayores resultados son: el nivel académico superior, la edad más joven, el número de escaneos diarios, el sistema utilizado (mejores resultados con Minimed780G) y posiblemente también el sexo femenino, el uso previo de ISCI y/o calculador y el deporte ⁽²⁰⁾. Sin embargo, en nuestro estudio no se detecta significación estadística en relación con la edad del paciente, el número de escaneos diarios antes de comenzar el sistema integrado o el sexo.

Evaluación del efecto del control glucémico sobre los valores de HbA1c

Tradicionalmente, la evaluación del control metabólico del paciente diabético se realiza a través de la HbA1c, que refleja las concentraciones de glucosa durante los tres meses anteriores. En este estudio hemos querido ratificar esta condición y el resultado es el esperado: **las variaciones de HbA1c se correlacionan con las variaciones de TIR. Así, cuanto más aumenta el TIR, más disminuye la HbA1c.**

Si se compara los valores de HbA1c, con los valores de TUR del sistema flash, se observa que los pacientes con menor TUR tienden a tener HbA1c más elevadas. Esto se debe a que, como se comentaba anteriormente, son pacientes con TAR elevado y un control metabólico subóptimo.

Existen corrientes que afirman que se deberían utilizar métricas de MCG junto con HbA1c para evaluar el control glucémico de una forma más precisa. Esto se debe a que consideran la HbA1c como un buen indicador “a nivel de estudios”, sin embargo, las mediciones a nivel individual podrían variar y verse afectadas por el origen étnico y las condiciones que afectan al recambio de glóbulos rojos ^(30, 31, 32). Es por ello por lo que, aunque la variable principal del estudio es la HbA1c, también se han considerado otras variables proporcionadas por la MCG: TIR, TUR, Cv%...

En esta misma línea, se quiso comprobar la precisión de los valores de HbA1c estimada por la MCG. Se observó que **los valores de HbA1c estimada por el sistema de monitorización (IMG) no son comparables una vez comenzado con el sistema integrado.**

Es posible que los datos no concuerden porque los sistemas no son los mismos, ya que utilizan diferentes formas de estimación de HbA1c y, por lo tanto, no son comparables. Además, la HbA1c es un indicador de la glucemia media de los 3 últimos

meses, mientras que el IMG solo utiliza las glucemias de los 30 últimos días que se incluyen en los informes del sistema de MCG.

De todas formas, como indican Richard et al. en su estudio, en muchas ocasiones el IMG y la HbA1c plasmática no concuerdan por lo que se deberían interpretar de forma independiente ⁽³³⁾. Además, en un estudio reciente demuestra que tampoco es un buen estimador para personas sin diabetes ⁽³⁴⁾.

Evaluación del efecto sobre el peso

Una de las hipótesis es que el control glucémico se relaciona con la variación de peso de forma que los pacientes que consiguen mayores reducciones de HbA1c, consiguen a su vez mayores pérdidas de peso (se consideran solo pérdidas, porque la mayoría de los participantes sufren sobrepeso).

En el análisis no se encuentra relación estadísticamente significativa entre la variación de HbA1c y el peso, por lo tanto, no se puede decir que, a mayor control glucémico, mayor control del peso, ni viceversa.

Otra de las hipótesis es que las personas que sufren más hipoglucemias tengan mayor IMC: al examinar los datos previos al comienzo del sistema integrado se encuentra que **las personas con más tiempo de hipoglucemia tienen mayor IMC.**

Posiblemente esto se debe a que esas personas recurren más habitualmente a correcciones mediante la ingesta de comida, generalmente productos azucarados, con mayor aporte calórico y con escaso valor nutricional (caramelos, bebidas azucaradas, bollería industrial...) para que se produzca un pico de glucosa más rápido y llegar lo antes posible a los objetivos.

En el Ensayo de Control y Complicaciones de la Diabetes (DCCT) se observó que los sujetos con episodios de hipoglucemia grave tratados de forma intensiva ganan más peso que los que no sufren hipoglucemias graves. Sin embargo, no hubo relación con la ingesta calórica informada y los cambios de peso ⁽³⁵⁾. Por lo tanto, sugiere que todo ello forma parte del mecanismo del efecto insulínico, la disminución de glucosuria y el consecuente aumento de peso por reequilibrio de la diabetes anteriormente comentado.

Otra de las causas por las que los pacientes con DM1 tienden al sobrepeso es la tendencia a limitar el ejercicio físico por miedo a las hipoglucemias ⁽³⁶⁾. Sin embargo, **se ha demostrado que el sistema integrado reduce las hipoglucemias y permite un mejor control.** Además, el paciente puede activar el modo “ejercicio” una hora antes del mismo mediante el cual se aumenta el rango objetivo entre 140 y 160 mg/dL. Por lo tanto, pensamos que a largo plazo y cuando el paciente alcance la confianza

suficiente en el sistema, seguramente suponga una herramienta útil para la pérdida de peso y la adquisición de hábitos de vida saludables.

Evaluación del sistema flash

Aunque no es el objetivo principal del estudio, se quiso evaluar posibles parámetros relacionados con el control metabólico durante el tratamiento con el sistema de bomba y monitorización continua de forma independiente.

Una posible hipótesis podría ser que la cantidad de escaneos diarios se relacionase con un mejor control glucémico. Los resultados indican que no existe relación estadísticamente significativa entre HbA1c y la cantidad de escaneos diarios que realizaba cada paciente del estudio. Ocurre lo mismo al estudiar la correlación con el TIR, TUR, MGI o IMC.

Se realizó el estudio estratificado por terciles en función del número de escaneos diarios. **Aunque no se obtienen diferencias estadísticamente significativas, la media de HbA1c en el grupo de 7 o menos escaneos diarios es un 0,63% mayor que la de los que realizaban 10 o más** (8% frente a 7,37% de HbA1c respectivamente).

Como se comentó en la introducción, se ha demostrado su relación en diversos estudios. Por ejemplo, el grupo del Hospital Clínico Universitario de Valencia demuestra que una mayor frecuencia de escaneos se asocia a un mejor control glucémico, menos tiempo de hipoglucemia y menor variabilidad ⁽³⁷⁾. De manera que, la monitorización de la frecuencia de escaneos podría identificar a los pacientes que más se beneficiaría de la tecnología de monitorización

Posiblemente nuestro estudio no sea representativo ya que se realiza sobre un grupo reducido de individuos y la mayoría realiza un número de escaneos muy parecido, además de que se trata de pacientes realmente inestables.

Evaluación estratificada por sexo

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los resultados sobre el control metabólico entre hombres y mujeres. **La representación masculina del estudio es muy pequeña, por lo que es difícil llegar a la significación estadística con este estudio.** Sería interesante la realización de un estudio en el que la distribución del sexo fuese más homogénea.

Sin embargo, diferentes estudios apuntan hacia la obtención de mejores resultados por parte del sexo femenino. Así, en un estudio en el que se incluyeron 54 mujeres y 36 hombres se estima que el TIR medio de las mujeres con el sistema integrado es del 70%, mientras que el de los hombres es del 61% ⁽³⁷⁾.

FORTALEZAS DEL ESTUDIO

- Se realiza sobre pacientes con estrategias de tratamiento muy sofisticadas para la DM1 en la actualidad.
- Se trata de pacientes con alto conocimiento tecnológico ya que previamente se encontraban con el sistema independiente de bomba de insulina y monitorización continua de glucosa. Por lo tanto, las mejorías significativas en estos pacientes cualifican al sistema como algo realmente beneficioso.
- El grupo de pacientes es muy homogéneo porque todos ellos se encuentran en seguimiento en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y reciben el mismo programa de educación diabetológica y de uso del sistema.
- El tiempo de seguimiento del estudio es largo, concretamente de 7 meses.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Número de participantes reducido.
- Disparidad en la distribución del sexo.
- Se realiza sobre un grupo muy definido de pacientes con alta capacidad tecnológica.
- No se dispone de datos a largo plazo, no se puede rechazar el “factor novedad”.
- La comparación entre sistemas diferentes hace que en ocasiones algunos parámetros no sean comparables (por ejemplo, IMG).
- No se han incluido las unidades de insulina utilizadas por cada paciente.

CONCLUSIONES FINALES

Con la terapia insulínica mediante **los sistemas de circuito cerrado (ISCI+MCG) se puede conseguir una mejoría significativa del control metabólico en pacientes con DM1** que se encuentran en tratamiento con bomba de insulina y monitorización flash no conectadas. Supone en nuestra experiencia una **reducción media del 0,5% de la HbA1c**, siendo aún mayor para los pacientes que estaban con peor control glucémico (mayor HbA1c y menor TIR inicial).

Asimismo, de forma paralela, con la instauración del tratamiento **integrado existe una mejoría significativa del TIR de los pacientes, con una fuerte correlación con el descenso de la hemoglobina glicosilada**. Esto quiere decir que podemos utilizar este parámetro para evaluar la mejoría del control glucémico.

También se obtienen resultados estadísticamente significativos en cuanto a la mejoría de TUR y Cv%. Destaca la **disminución media del TUR de un 2,13% y un 7% del coeficiente de variabilidad**. Estos beneficios podrían ayudar a retrasar la aparición o progresión de complicaciones agudas y crónicas.

Los pacientes que en nuestra experiencia **más se benefician de la evolución a un sistema cerrado son los que tienen una HbA1c más alta y un TIR más bajos**, indicativos de un peor control al inicio.

Finalmente, se deduce que **la incorporación de sistemas integrados es capaz de mejorar el control metabólico en pacientes con DM1 que ya estaban previamente con sistemas sofisticados de tratamiento de la diabetes** como es la utilización simultánea del sistema de bomba de infusión y monitorización continua sin conexión entre los mismos. Por lo que probablemente, es una buena opción para pacientes que necesiten un mayor ajuste de su control glucémico, **además se confirma que esto es posible de hacer en vida real en nuestro medio.**

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Serra E, Guanyabens E, Aguilera E. **Diagnóstico y manejo del paciente adulto con diabetes tipo1A al inicio de la enfermedad.** Av Diabetol [Internet]. 2013;29(2):36–43. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-avances-diabetologia-326-articulo-diagnostico-manejo-del-paciente-adulto-S1134323013000021>
2. Forga L. **Epidemiología en la diabetes tipo 1: ayudando a encajar las piezas del puzzle.** Endocrinol Nutr [Internet]. 2015;62(4):149–51. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-epidemiologia-diabetes-tipo-1-ayudando-S1575092215000571>
3. Gómez-Peralta F, Menéndez E, Conde S, Conget I, Novials A, en nombre de la SED y de los investigadores del estudio SED1. **Características clínicas y manejo de la diabetes tipo 1 en España. Estudio SED1.** Endocrinol Diabetes Nutr (Engl) [Internet]. 2021;68(9):642–53. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-articulo-caracteristicas-clinicas-manejo-diabetes-tipo-S2530016421000033>
4. Forga L, Goñi MJ, Cambra K, Ibáñez B, Mozas D, Chueca M, et al. **Differences by age and gender in the incidence of type 1 diabetes in Navarre, Spain (2009-2011).** Gac Sanit [Internet]. 2013;27(6):537–40. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112013000600012#:~:text=Con%20respecto%20al%20sexo%2C%20en,de%20diabetes%20tipo%20113.
5. **Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study.** The DCCT Research Group. Diabetes Care [Internet]. 1987;10(1):1–19. Disponible en: <https://diabetesjournals.org/care/article/10/1/1/768/Diabetes-Control-and-Complications-Trial-DCCT>.
6. Mediavilla Bravo JJ. **Complicaciones de la diabetes mellitus. Diagnóstico y tratamiento.** Semergen [Internet]. ;27(3):132–45. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1138359301739317>
7. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, et al. **Glucose management indicator (GMI): A new term for estimating A1C from continuous glucose monitoring.** Diabetes Care [Internet]. 2018 ;41(11):2275–80. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6196826/#:~:text=The%20regression%20equation%20to%20compute,glucose%20in%20mmol%2FL%5D.>
8. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et al. **Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections the diamond randomized clinical trial.** JAMA - J Am Med Assoc. 2017;317(4):371-8.
9. Soupal J, Petruzelková L, Grunberger G, et al. **Glycemic outcomes in adults with T1D are impacted more by continuous glucose monitoring than by insulin delivery method: 3 years of follow- up from the comisair study.** Diabetes Care. 2020;43(1):37-43

10. Suárez-Ayala DV, Forero-Ronderos C, Coll M, Duran P, Cespedes C. **Continuo de Glucosa. ¿Qué evidencia tenemos en pediatría?** Andes Pediatr [Internet]. 2021;92(4):617–25. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S245260532021005000810&script=sci_arttext
11. Apablaza P, Soto N, Codner E. **From insulin pump and continuous glucose monitoring to the artificial pancreas.** Rev Med Chil [Internet]. 2017;145(5):630–40. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872017000500011
12. Templer S. **Closed-loop insulin delivery systems: Past, present, and future directions.** Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2022;13:919942. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.919942https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9207329/>
13. Jennings P, Hussain S. **Do-It-Yourself Artificial Pancreas Systems: A Review of the Emerging Evidence and Insights for Healthcare Professionals.** J Diabetes Sci Technol (2020) 14:868–77. doi: 10.1177/1932296819894296
14. DeBoer MD, Cherñavsky DR, Topchyan K, Kovatchev BP, Francis GL, Breton MD. **Heart Rate Informed Artificial Pancreas System Enhances Glycemic Control During Exercise in Adolescents With T1D.** Pediatr Diabetes (2017) 18:540–46. doi: 10.1111/pedi.12454
15. Namikawa T, Munekage M, Yatabe T, Kitagawa H, Hanazaki K. **Current Status and Issues of the Artificial Pancreas: Abridged English Translation of a Special Issue in Japanese.** J Artif Organs (2018) 21:132–37. doi: 10.1007/s10047-018-1019-4
16. Castellanos LE, Balliro CA, Sherwood JS, Jafri R, Hillard MA, Greaux E, et al.. **Performance of the Insulin-Only Ilet Bionic Pancreas and the Bihormonal Ilet Using Dasiglucagon in Adults With Type 1 Diabetes in a Home-Use Setting.** Diabetes Care (2021) 44:e118–20. doi: 10.2337/dc20-1086
17. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, Buckingham BA, Bode BW, Tamborlane WV, et al. **Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes.** JAMA. 2016;316(13):1407–8. Epub 2016/09/16. doi: 10.1001/jama.2016.11708. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27629148/>
18. Akturk HK, Giordano D, Champakanath A, Brackett S, Garg S, Snell-Bergeon J. **Long-term real-life glycemic outcomes with hybrid closed-loop system when compared with sensor-augmented pump therapy in patients with type 1 diabetes.** Diabetes Obes Metab. 2019. Epub 2019/12/04. doi: 10.1111/dom.13933. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31789447/>
19. 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. Epub 2019/10/17. doi: 10.1056/NEJMoa1907863. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31618560/>
20. Beck RW, Kanapka LG, Breton MD, Brown SA, Wadwa RP, Buckingham BA, et al. **A meta-analysis of randomized trial outcomes for the t:Slim X2 insulin pump with control-IQ technology in youth and adults from age 2 to 72.** Diabetes Technol Ther [Internet]. 2023;25(5):329–42. Disponible en: https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2022.0558?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
 21. Lawton J, Blackburn M, Rankin D, Allen JM, Campbell FM, Leelarathna L, et al. **Participants’ experiences of, and views about, daytime use of a day-and-night hybrid closed-loop system in real life settings: Longitudinal qualitative study.** Diabetes Technol Ther [Internet]. 2019 ;21(3):119–27. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6434584/>
 22. Weissberg-Benchell J, Hessler D, Fisher L, Russell SJ, Polonsky WH. **Impact of an automated bihormonal delivery system on psychosocial outcomes in adults with type 1 diabetes.** Diabetes Technol Ther [Internet]. 2017 ;19(12):723–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29106311/>
 23. Jendle J, Reznik Y. **Use of insulin pumps and closed-loop systems among people living with diabetes: A narrative review of clinical and cost-effectiveness to enable access to technology and meet the needs of payers.** Diabetes Obes Metab [Internet]. 2023; Disponible en: <https://dom-pubs.pericles-prod.literatumonline.com/doi/10.1111/dom.15087>
 24. Fuchs J, Hovorka R. **Closed-loop control in insulin pumps for type-1 diabetes mellitus: safety and efficacy.** Expert Rev Med Devices [Internet]. 2020;17(7):707–20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7441745/>
 25. Pease A, Lo C, Earnest A, Kiriakova V, Liew D, Zoungas S. **The efficacy of technology in type 1 diabetes: A systematic review, network meta-analysis, and narrative synthesis.** Diabetes Technol Ther [Internet]. 2020;22(5):411–21. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/dia.2019.0417>
 26. Roos J, Schürch D, Frei A, Lager S, Schwenkglenks M, Vogt A, et al. **Time requirements for perioperative glucose management using fully closed-loop versus standard insulin therapy: A proof-of-concept time-motion study.** Diabet Med [Internet]. 2023;e15116. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37052409/>
 27. Moreno-Fernandez J, Chico A, Martínez-Brocca MA, Beato-Víbora PI, Vidal M, Piedra M, et al. **Continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes mellitus patients: Results from the Spanish national registry.** Diabetes Technol Ther [Internet]. 2022;24(12):898–906. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/dia.2022.0207>
 28. Petrovski G, Al Khalaf F, Campbell J, Day E, Almajaly D, Hussain K, et al. **Glycemic outcomes of Advanced Hybrid Closed Loop system in children**

- and adolescents with Type 1 Diabetes, previously treated with Multiple Daily Injections (MiniMed 780G system in T1D individuals, previously treated with MDI).** BMC Endocr Disord [Internet]. 2022;22(1):80. Disponible en: <https://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-022-00996-7>
29. Carlson MG, Campbell PJ. **Intensive insulin therapy and weight gain in IDDM.** Diabetes [Internet]. 1993;42(12):1700–7. Disponible en: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/42/12/1700/8399/Intensive-Insulin-Therapy-and-Weight-Gain-in-IDDM>
 30. Beck RW, Connor CG, Mullen DM, Wesley DM, Bergenstal RM. **The fallacy of average: How using HbA1c alone to assess glycemic control can be misleading.** Diabetes Care [Internet]. 2017;40(8):994–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/dc17-0636>
 31. 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 [Internet]. 2019 ;42(3):400–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/dc18-1444>
 32. 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 [Internet]. 2019 ;42(8):1593–603. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/dci19-0028>
 33. Richard M Bergenstal, Roy w. Beck, Kelly L Close, George Grunberger, et al. **Response to Comment on Bergenstal et al. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring.** Diabetes Care 2018;41:2275–2280. December 2018. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/329739611_Response_to_Comment_on_Bergenstal_et_al_Glucose_Management_Indicator_GMI_A_New_Term_for_Estimating_A1C_From_Continuous_Glucose_Monitoring_Diabetes_Care_2018412275-2280
 34. Viral Shah, Tim Vigers, Laura Pyle, Peter Calhoun, etc al. **Discordance between Glucose Management Indicator and HbA1c in People without Diabetes.** Diabetes Technology and Therapeutics. February 2023. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/368542255_Discordance_between_Glucose_Management_Indicator_and_HbA1c_in_People_without_Diabetes
 35. The DCCT Research Group. **Weight gain associated with intensive therapy in the Diabetes Control and Complications Trial.** Diabetes Care [Internet]. 1988; 11(7):567–73. Disponible en: <https://diabetesjournals.org/care/article/11/7/567/1714/Weight-Gain-Associated-With-Intensive-Therapy-in>
 36. Brazeau A-S, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. **Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes.** Diabetes Care [Internet].

2008;31(11):2108–9.

Disponible

en:

<https://diabetesjournals.org/care/article/31/11/2108/26803/Barriers-to-Physical-Activity-Among-Patients-With>

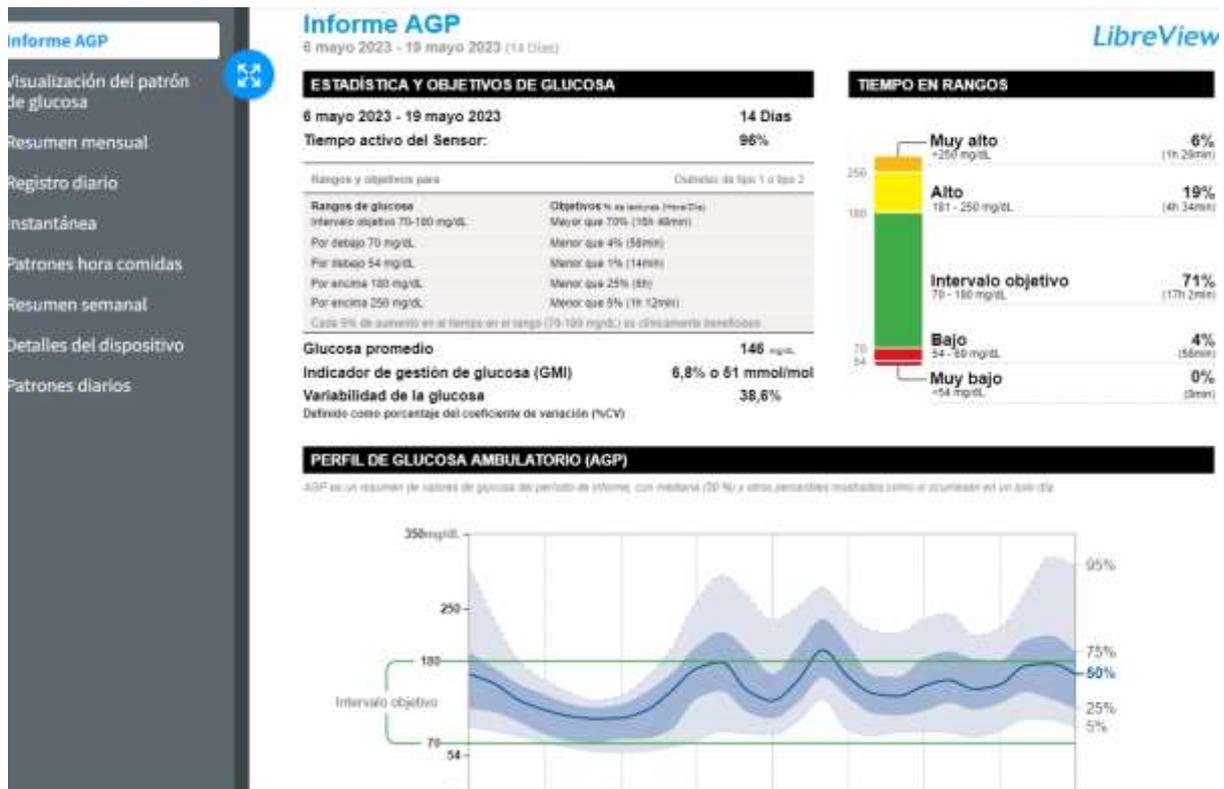
37. Subías Andújar, A. Romero Gregori, F. Luchtenberg, L. Albert Fábregas, M. Aguilar Gázquez, C. Yuste Giménez y M. Rigla Cros. **Factores que contribuyen a la hora de conseguir un control glucémico óptimo con los sistemas de asa cerrada en vida real.** Endocrinología, Diabetes y Nutrición, vol 69. Abril 2022. CO-028. Disponible en: https://static.elsevier.es/congresos/pdf/144/endo_2022b.pdf

8. GLOSARIO

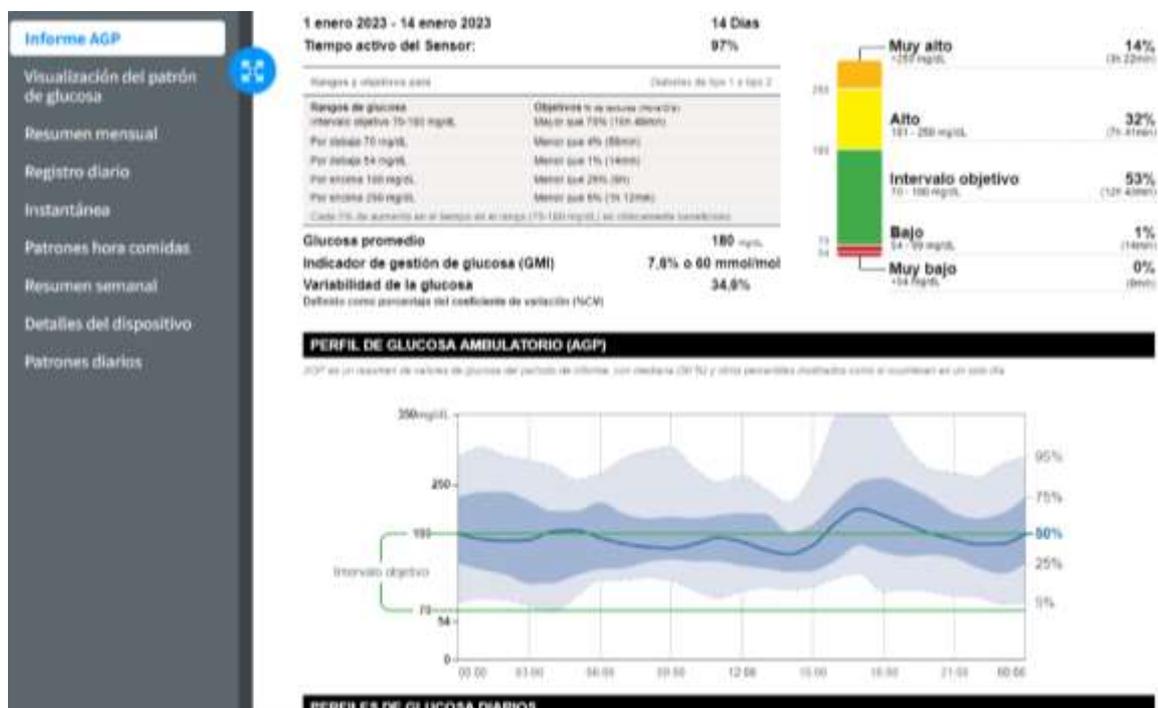
- ADA = Asociación Americana de Diabetes
- AGC = automonitorización de glucosa capilar
- AVAC = años de vida ajustados por calidad
- CAD = cetoacidosis diabética
- Cv% = coeficiente de variabilidad
- DCCT = Diabetes Control and Complications trial
- DIY = do it yourself = hágalo usted mismo
- DM1= diabetes mellitus tipo 1
- DM2 = diabetes mellitus tipo 2
- DS = desviación estándar
- FDA = food and drug administration
- HbA1c = Hemoglobina glicosilada
- IC = intervalo de confianza
- IMC = índice de masa corporal
- IMG = indicador de manejo de glucosa
- ISCI = infusión subcutánea continua de insulina
- JDRF = Juvenile Diabetes Research Foundation
- LADA = Latent Autoimmune Diabetes of the Adult
- MARD = diferencia relativa absoluta media
- MCG = monitorización continua de glucosa
- MCG-RT = monitorización continua de glucosa Real Time
- MFG = monitorización flash de glucosa
- MODY = Maturity Onset Diabetes of the Young
- MPC = control predictivo basado en modelos
- N = Tamaño de la muestra
- PID = sistema proporcional-integral-derivado
- RCE = relación costo-efectividad incremental
- SI = sistema integrado
- SL = sistema flash libre
- TAR = tiempo por encima del rango (>180)
- TBR = TUR = tiempo por debajo del rango (<70)
- TIR = tiempo en rango (180-70)

9. ANEXOS

Anexo I: Ejemplo informe FreeStyle del sistema de MCG:



Anexo II: Ejemplo de informe de un mismo paciente antes y después de comenzar el sistema de asa cerrada: libreview y control-IQ (Glooko®)



Glucosa - Tiempo dentro del rango

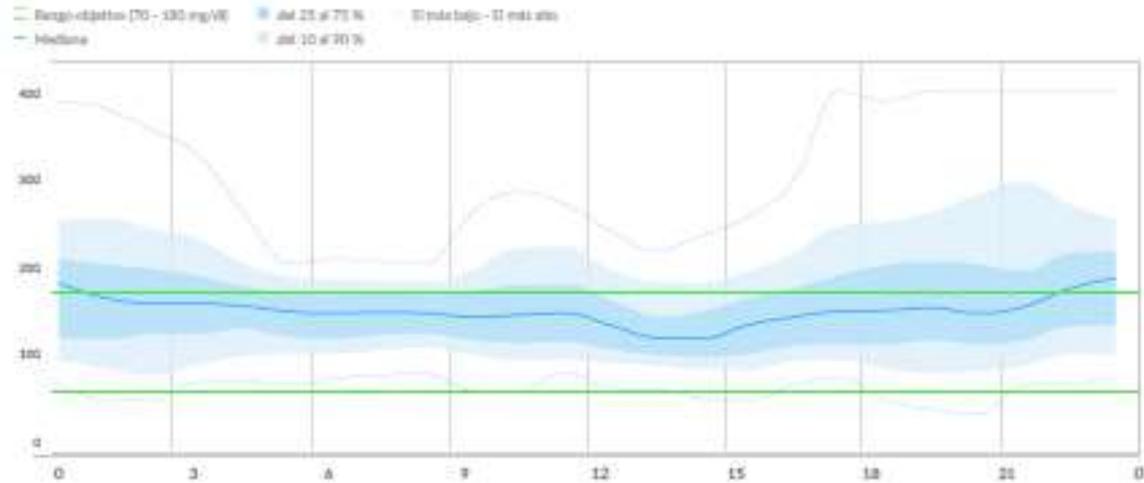


Resumen

GMI
7.2%
 Promedio
164 mg/dl
 % tiempo de MCG activo
80,2% (24,1 días)

DE **56mg/dl**
 CV **33.9%**
 Mediana **157mg/dl**
 El más alto **181mg/dl**
 El más bajo **45mg/dl**

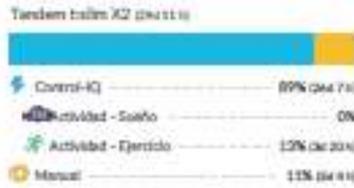
Perfil De Glucemia Ambulatoria (AGP, Por Sus Siglas En Inglés)



Insulina



Detalles del sistema



LGS/PLGS

Tiempo de suspensión/día **1h 42m**
 Promedio suspensiones/día **5**
 Promedio suspensiones/hora del día

Mañana	13%
Tarde	29%
Tarde-noche	28%
Noche	30%

Dieta

Carbohidratos/Día **202,6g**
 Tomas/Día **4,1**

Actividad

Por hoy no monitor de actividad conectado

Comentarios

Anexo III: Modelo de consentimiento informado:

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título de la investigación clínica: Registro Nacional de Terapia ISCI

Datos identificativos del paciente (nombre y apellidos; DNI), **declaro que:**

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He sido informado por (nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º cuando quiera

2º sin tener que dar explicaciones

3º sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha

Firma del participante

Firma e identificación del investigador

Anexo IV: documento informativo para el paciente

INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO

REGISTRO NACIONAL DE TERAPIA ISCI

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente. Nuestra intención es que reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Aunque sabemos que la terapia con bomba de insulina (ISCI) tiene una baja penetrancia en las personas con diabetes tipo 1 residentes en España, desconocemos datos reales sobre el grado de implementación de dicha terapia, así como los beneficios obtenidos con la misma (grado de control metabólico, reducción de complicaciones, etc.) y posibles complicaciones o inconvenientes de dicha terapia. El registro nacional de terapia ISCI trata de recoger aquellas variables clínicas, antropométricas, analíticas, educativas, tecnológicas, etc, que faciliten una aproximación al estado actual de la terapia, con el fin de consolidar su uso como parte del tratamiento de la diabetes tipo 1 e introducir las mejoras que se consideren oportunas.

Si acepta participar en el estudio, nos autoriza a recoger datos de su historia clínica y resultados de las pruebas realizadas. Su participación no implica en ningún caso visitas, pruebas o intervenciones adicionales a las ya programadas por su equipo médico como parte del tratamiento y seguimiento de su diabetes.

BENEFICIOS ESPERADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Es posible que no se obtengan beneficios diagnósticos que se puedan aplicar directamente a usted. Sin embargo, se espera que la información obtenida pueda ayudar a consolidar el uso de esta terapia como parte del tratamiento de la diabetes tipo 1 y mejorar aquellos aspectos que se consideren oportunos.

RIESGOS DE SU PARTICIPACION EN EL ESTUDIO

Dado que se trata de la recogida de datos a través de la entrevista y la historia clínica, no existen más molestias ni riesgos por su participación en este estudio.

CONFIDENCIALIDAD

De conformidad con lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, se le informa de lo siguiente:

Toda la información (datos clínicos, exploración física, analíticas, parámetros relacionados con la bomba de insulina, etc.) recogida en su nombre se tratará con arreglo a la Directiva 95/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 24 de octubre de 1995, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales, y a la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

Los datos personales que se le requieren (edad, sexo, datos relacionados con su diabetes, etc.) son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio, los cuales serán incorporados a un fichero automatizado titularidad de *La Sociedad Española de Diabetes*, la cual ha adoptado las medidas de seguridad correspondientes. Al proporcionar sus datos autoriza expresamente a esta entidad al tratamiento de los mismos con el fin de realizar el estudio de investigación. La información se encontrará referenciada por medio de un código numérico

asignado por orden de entrada en el estudio. Nunca aparecerán su nombre y apellidos y su identidad no será revelada a persona alguna, salvo para cumplir con los fines del estudio y en caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada y procesada por medios informáticos en condiciones de seguridad por *La Sociedad Española de Diabetes*, o por una institución designada por el mismo, con el propósito de determinar los resultados del estudio (confirmar finalidad). El acceso a dicha información quedará restringido al personal de *La Sociedad Española de Diabetes* designado al efecto, o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

Con el fin de garantizar la fiabilidad de los datos recogidos en este estudio, será preciso que representantes de la *Sociedad Española de Diabetes* y, eventualmente, las Autoridades Sanitarias y/o miembros del Comité Ético de Investigación Clínica tengan acceso a su historia clínica, comprometiéndose a la más estricta confidencialidad.

Los datos por Usted proporcionados no serán utilizados para fines distintos a los descritos ni serán cedidos a un tercero ajeno a la Sociedad Española de Diabetes, la cual se compromete a utilizar estos datos, única y exclusivamente con la finalidad descrita.

En caso de publicación de los resultados del estudio a través de congresos y/o publicaciones o comunicación en su caso a las autoridades sanitarias, o a la comunidad científica, se hará de forma que no sea posible la identificación de los participantes en dicho estudio.

Se le informa que de conformidad con la normativa reguladora de la protección de datos, Usted dispone de sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición al tratamiento de sus datos que podrá ejercer dirigiéndose al médico que le atiende en este estudio. En caso de que se ejerciten estos derechos, el médico lo pondrá inmediatamente en conocimiento de *La Sociedad Española de Diabetes* como responsable del fichero.

Fdo.-

10. AGRADECIMIENTOS

Gracias a mis tutores del TFG: a María que me ha llevado de la mano y a Luis por todas sus aportaciones y espíritu crítico. Su ejemplo me ha motivado a hacer este trabajo y sobre todo a sentirme orgullosa de esta profesión.