



Universidad
Zaragoza

Trabajo de Fin de Grado

Innovaciones tecnológicas en la Diabetes Mellitus tipo 1

Technological innovations in Diabetes Mellitus type 1

Alumna:

Ana Duque Martínez

Directora:

Dra. M^a Gloria Bueno Lozano

Facultad de Medicina

Curso 2021-2022



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS	3
2. RESUMEN	4
3. INTRODUCCIÓN	5
4. JUSTIFICACIÓN	14
5. OBJETIVOS.....	14
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
7. RESULTADOS.....	17
 7.1 EDUCACIÓN DIABETOLÓGICA Y AUTOCONTROL.....	17
 7. 2. MONITORIZACIÓN DE LA GLUCOSA.....	18
 1. SITUACIÓN ACTUAL DE LA MONITORIZACIÓN DE GLUCOSA	18
 1.1.1 INDICACIONES MONITORIZACIÓN CONTÍNUA DE GLUCOSA	18
 2. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....	20
 2.1. IMPLEMENTACIÓN DE LOS DISPOSITIVOS EXISTENTES	20
 2.2. NUEVOS DISPOSITIVOS.....	20
 2.3. NUEVOS MEDIOS DONDE REALIZAR LAS MEDICIONES	22
 7.3 ADMINISTRACIÓN DE LA INSULINA	24
 1. SITUACIÓN ACTUAL DE LOS SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE INSULINA	24
 1.1 SISTEMAS DE INFUSIÓN SUBCUTÁNEA	24
 1.1.1 INDICACIONES SISTEMAS DE INFUSIÓN SUBCUTÁNEA	24
 1.2. SISTEMAS INTEGRADOS BOMBA - SENSOR	25
 1.2.1. TERAPIA INTEGRADA INFUSIÓN SUBCUTÁNEA DE INSULINA – MONITOR CONTINUO DE GLUCOSA O SISTEMA DE ASA ABIERTA.....	25
 1.2.2. SISTEMAS DE BOMBAS DE INSULINA CON PARADA ANTE HIPOGLUCEMIA.....	25
 1.2.3. SISTEMAS DE BOMBAS DE INSULINA CON PARADA POR PREDICCIÓN DE HIPOGLUCEMIA	25
 1.2.4. SISTEMAS DE ASA CERRADA.....	26
 1.2.4.1. INDICACIONES SISTEMAS DE ASA CERRADA	27
 2. LÍNEAS FUTURAS DE TRABAJO	27
 2.1. NUEVAS FORMAS DE INSULINA.....	27
 2.2. NUEVOS DISPOSITIVOS.....	27
 2.2.1. PLUMAS INTELIGENTES	27
 2.2.2. PUERTOS DE INYECCIÓN.....	28
 2.2.3. BOMBAS PARCHE	28
 2.2.4. SISTEMAS DE ASA CERRADA “DO IT YOURSELF”:	28
 2.2.5. SISTEMAS DE ASA CERRADA BIHORMONALES:	29

2.3. NUEVAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	30
8. DISCUSIÓN	31
8.1. MONITORIZACIÓN DE LA GLUCOSA.....	31
1. SITUACIÓN ACTUAL DE LA MONITORIZACIÓN DE GLUCOSA	31
1.1. MONITORIZACIÓN CONTÍNUA DE GLUCOSA.....	31
2. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	32
2.1. IMPLEMENTACIÓN DE LOS DISPOSITIVOS EXISTENTES.....	32
2.2. NUEVOS DISPOSITIVOS:.....	32
2.3. NUEVOS MEDIOS DONDE REALIZAR LAS MEDICIONES	33
8.2. IMPACTO DE LA TELEMEDICINA.....	35
8.3. ADMINISTRACIÓN DE LA INSULINA	36
1. SITUACIÓN ACTUAL DE LA ADMINISTRACIÓN DE INSULINA	36
1.1. INFUSIÓN DE INSULINA SUBCUTÁNEA	36
1.2. TERAPIA INTEGRADA DE INFUSIÓN SUBCUTÁNEA DE INSULINA –MONITOR CONTINUO DE GLUCOSA O SISTEMAS DE ASA ABIERTA	37
1.3. SISTEMAS DE BOMBAS DE INSULINA CON PARADA ANTE HIPOGLUCEMIA.....	37
1.4. SISTEMAS DE BOMBAS DE INSULINA CON PARADA POR PREDICCIÓN DE HIPOGLUCEMIA	37
1.5. SISTEMAS DE ASA CERRADA	38
2. FUTURAS LÍNEAS DE TRABAJO	39
2.1. NUEVAS FORMAS DE INSULINA.....	39
2.2. NUEVOS DISPOSITIVOS.....	39
2.2.1. PLUMAS INTELIGENTES	39
2.2.2. PUERTOS DE INYECCIÓN.....	39
2.2.3. BOMBAS PARCHE	39
2.2.4. SISTEMAS DE ASA CERRADA “DO IT YOURSELF”:	40
2.2.5. SISTEMAS DE ASA CERRADA BIHORMONALES:	40
2.3. NUEVAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE INSULINA	40
9. CONCLUSIONES	43
10. CASO CLÍNICO	44
11. BIBLIOGRAFÍA	46
12. ANEXOS	50

1. ABREVIATURAS

AAR: Análogos de insulina rápida	MCG: Monitorización continua de glucosa
ADN: Ácido desoxirribonucleico	MCG-TR: Monitorización continua de glucosa a tiempo real
AMGC: Automonitorización de glucemia capilar	MDI: Múltiples dosis de insulina
AVAC: Años de vida ajustados por calidad	MFC: Monitorización continua de glucosa tipo flash
CLS: Sistema de asa cerrada	MODY: Diabetes de la edad madura que se presenta en el joven
DM1: Diabetes mellitus tipo 1	MPC: Control predictivo basado en modelo
DM2: Diabetes mellitus tipo 2	LADA: Diabetes autoinmune latente en adultos
FADGH: Complejo glucosa deshidrogenasa dependiente de FAD	LIC: Líquido intersticial
FAD: Flavina adenina dinucleótico	PGA: Perfil glucémico ambulatorio
FDA: Administración de alimentos y medicamentos	PGLS: Parada por predicción de hipoglucemia
FLC: Control basado en lógica difusa	PID: Control proporcional-integral-derivado
FSI: Factor de sensibilidad de insulina	SAPT: Sistemas integrados bomba-sensor
FR: Factores de riesgo	SED: Sociedad Española de Diabetes
GLP-1: Péptido 1 similar al glucagón	SEEP: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica
GOx: Enzima Glucosa Oxidasa	SNEEDDS: Polímeros multifuncionales y la administración de fármacos auto-nanoemulsionantes
HbA1c: Hemoglobina glicosilada	SOG: Sobrecarga oral de glucosa
HCO: Hidratos de carbono	TCA: Trastornos de la conducta alimentaria
HLA: Antígenos leucocitarios humanos	TIR: Tiempo en rango
H ₂ O ₂ : Peróxido de hidrógeno	UI: Unidades
ISPAD: Sociedad Internacional para la Diabetes Pediátrica y adolescente	
ISCI: Infusión subcutánea de insulina	
ISGLT2: Inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa	
MARD: Diferencia media relativa	

2. RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 1 es una patología endocrina autoinmune con una mayor incidencia en la edad pediátrica y ocasionada por la destrucción de los islotes de Langerhans, cuyo mal control genera complicaciones a corto y largo plazo. Estudios han demostrado la asociación entre el incremento en el número de determinaciones de glucosa con unos mejores resultados de la hemoglobina glicosilada. Debido a esto, el buen control de la enfermedad es fundamental; el cual se ha visto facilitado gracias a los monitores de glucosa continua, las bombas de infusión subcutánea y a los sistemas de asa cerrada.

Aun así, todavía existen limitaciones y barreras en la terapéutica de la enfermedad; lo que ha supuesto la continuación del progreso científico tanto en el campo de la monitorización de la glucosa como de la administración de la insulina, para lograr la optimización de los dispositivos ya existentes, diseñar nuevos modelos como *Eversense®* u *Omnipod®* y el uso de nuevos medios como el sudor o las lágrimas para medir la glucosa y otras vías como la oral o la inhalada para la administración de la insulina.

Todos estos dispositivos han cambiado la educación diabetológica, el autocontrol y el canal de la comunicación en medicinal. Si se aplican correctamente pueden obtenerse resultados metabólicos muy positivos que mejoran la calidad de vida del paciente.

Palabras clave: “diabetes mellitus tipo 1”, “pediatría”, “terapia”, “tecnología”, “bombas de insulina”, “monitorización de glucosa”, “sistemas de asa cerrada”, “educación diabetológica”, “telemedicina”.

ABSTRACT:

Type 1 diabetes mellitus is an autoimmune endocrine disease with higher incidence in the paediatric age group that is caused by the destruction of Langerhans' islets, and whose poor control leads to short- and long-term complications. Studies have shown an association between an increased number of glucose self-monitoring and better glycosylated haemoglobin results. Therefore, a proper control of the disease is essential and it has been facilitated by continuous glucose monitors, subcutaneous infusion pumps and closed loop systems.

Nevertheless, there are still limitations and barriers in the therapy of the disease, which has meant the continuation of scientific progress in the field of both glucose monitoring and insulin administration, in order to achieve the optimisation of existing devices, design new models such as *Eversense®* or *Omnipod®* and the use of new means such as sweat or tears to measure glucose and other channels such as oral or inhaled for insulin administration.

All these devices have changed diabetology education, self-control and communications' channel in medicine. If applied in a correct way, they can lead to very positive metabolic outcomes that improve the patient's quality of life.

Key words: “diabetes mellitus type 1”, “pediatrics”, “therapy”, “technology”, “insulin pumps”, “glucose monitoring”, “closed loop systems”, “diabetes education”, “telemedicine”.

3. INTRODUCCIÓN

La OMS define la diabetes como: “una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no secreta suficiente insulina o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce” ⁽¹⁾.

Esta patología puede presentarse con diferentes características y rasgos, lo que justifica su clasificación:

Tabla 1. Clasificación de la Diabetes mellitus

Modificado de: Rubio-Cabezas Ó, Argente J. 2012 Nov ⁽²⁾.

Diabetes mellitus tipo 1	Inmunomediada o Tipo 1 ^a Idiopática o Tipo 1B	
Diabetes mellitus tipo 2		
Diabetes gestacional		
Otros tipos	Diabetes por defectos genéticos de la función de las células beta	Diabetes tipo MODY (tipos 1,2,3,4,5,6) Diabetes tipo LADA ADN mitocondrial
	Diabetes por defectos genéticos en la acción de la insulina	Resistencia a la insulina tipo A Leprauchaunismo Síndrome de Rabson-Mendenhall Diabetes lipoatrófica
	Enfermedades del páncreas exocrino	Pancreatitis Trauma/pancreatectomía Neoplasia Fibrosis quística Hemocromatosis Pancreatopatía fibrocalculosa
	Endocrinopatías	Acromegalía Síndrome de Cushing Glucagonoma Feocromocitoma Hipertiroidismo Somatostatina Aldosteronoma
	Inducida por drogas o químicos	Vacor Pentamidina Ácido nicotínico Glucocorticoides Hormona tiroidea Diazóxido Agonistas beta-adrenérgicos Tiazidas Fenitoína Interferón-alfa
	Infecciones	Rubeola congénita Citomegalovirus
	Formas no comunes de diabetes inmunomediada	Síndrome de “persona rígida” Anticuerpos antireceptores de insulina
	Otros síndromes genéticos asociados a veces con la diabetes	Síndrome de Down Síndrome de Klinefelter Síndrome de Turner Síndrome de Wolfram Ataxia de Friedrich Corea de Huntington Síndrome de Laurence-Moon-Biedl Distrofia miotónica Porfiria Síndrome de Prader-Willi

MODY: Diabetes de la edad madura que se presenta en el joven. LADA: Diabetes autoinmune latente en adultos. ADN: Ácido desoxirribonucleico.

La diabetes es una enfermedad extendida por todo el mundo, existen 537 millones de diabéticos y las estimaciones realizadas para 2030 y 2045 son aún mayores. La prevalencia de la enfermedad aumenta a partir de los 60-65 años y es más frecuente en hombres que en mujeres. Hay un mayor número de pacientes diabéticos en las zonas urbanas, sobre todo en Oriente Medio-Norte de África, América del Norte – Caribe y Sureste Asiático, destacando China, India y Pakistán como los tres países con mayor prevalencia. Hoy día, el tipo más prevalente a nivel mundial es la diabetes mellitus tipo 2, llegándose a considerar una de las epidemias del 2021 (85-95% de los casos diagnosticados de diabetes). Sin embargo, el tipo de diabetes más frecuente entre niños y adolescentes, con un total de 1.211.900 casos en menores de 20 años, es la diabetes mellitus tipo 1⁽²⁾.

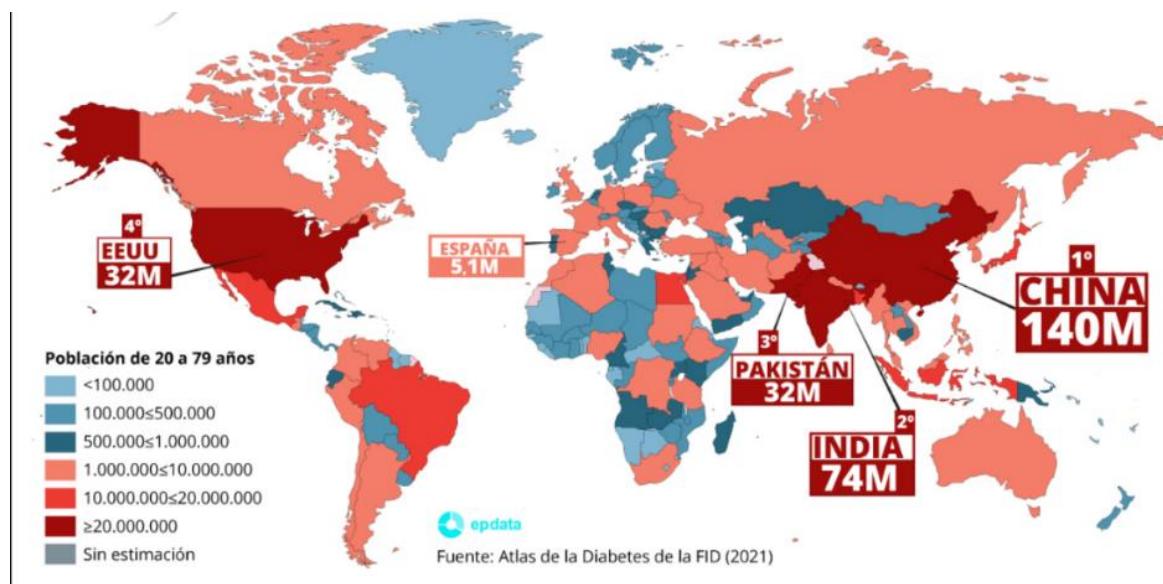


Figura 1. Población mundial de diabetes.

Fuente: IDF Diabetes Atlas 10th edición⁽³⁾.

● 15-24 años ● 25-34 años ● 35-44 años ● 45-54 años ● 55-64 años ● 65-74 años ● 75 y más años
 ● Todos los grupos de edad

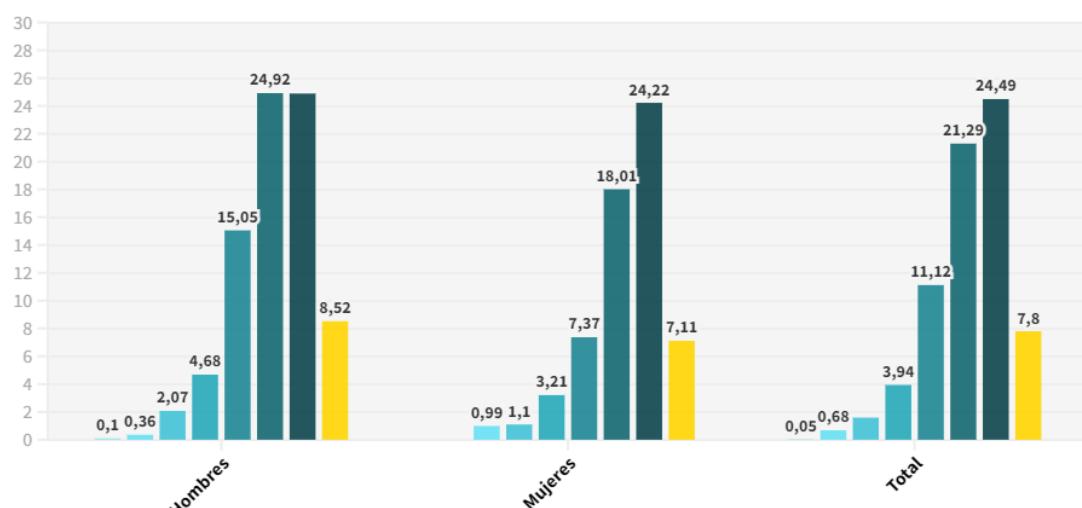


Figura 2. Porcentaje de la población española con diabetes por grupos de edad en el 2017.

Fuente: La diabetes en España y en el mundo, en datos y gráficos ⁽⁴⁾.

Respecto al origen de la diabetes autoinmune tipo 1, existen diferentes hipótesis pero la más extendida es la que aboga por un ambiente que combina un desencadenante externo (infecciones víricas, químicos, disminución de la microbiota, obesidad, introducción temprana de fruta o leche de vaca durante la infancia, gluten, toxinas, falta de vitaminas, determinados nutrientes) y una predisposición genética que hace que fallen los mecanismos de autotolerancia, siendo los principales genes afectos los del HLA de clase II que se expresan en macrófagos y en el epitelio del timo, generando un fallo en la selección negativa de los linfocitos T autorreactivos ^(5,6). Las células presentadoras de antígenos muestran un antígeno de las células beta del páncreas a los linfocitos T autorreactivos que estimularán a los linfocitos autorreactivos T citotóxicos y a los linfocitos B., junto al resto de células del sistema inmune como macrófagos, células plasmáticas y células natural killer, que acabarán destruyendo las células beta de los islotes de Langerhans ^(5,6).

Existen otras relaciones genéticas (se han identificado hasta casi 60 genes que podrían contribuir a la fisiopatología de la DM1) como el polimorfismo en el gen de la proteína tirosina fosfatasa no receptora de tipo 22 (PTPN22) que también afecta a la autotolerancia, genes del HLA clase I que contribuyen en la progresión de la respuesta autoinmune en estadios tardíos de la destrucción celular, polimorfismo del gen de la proteína 4 asociada a los linfocitos citotóxicos que interviene en la supresión de la respuesta celular de tipo T , variantes del gen BACH2 que expresa un factor de transcripción que regula la actividad de los linfocitos T reguladores, ... aun así la mayoría de los mecanismos responsables de la progresión de la DM1 de etiología genética siguen siendo desconocidos ^(5,6).

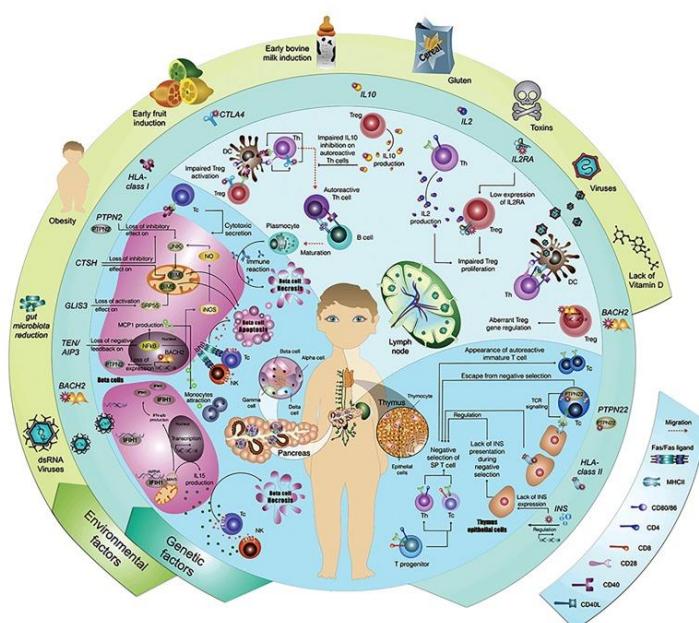


Figura 3. Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 1.

Fuente: Saberzadeh-Ardestani B, Karamzadeh R, Basiri M, Hajizadeh-Saffar E, Farhadi A, Shapiro AMJ et al. 2018

⁽⁵⁾.

Esta patología puede presentarse a través de diferentes manifestaciones clínicas ⁽⁷⁾:

- Forma clásica: es la forma más frecuente, presentándose como una serie de síntomas derivados de un estado hiperglucémico: polidipsia, poliuria, pérdida de peso, polifagia⁽⁷⁾.
- Cetoacidosis diabética: es la forma de presentación de mayor severidad que llega a requerir atención hospitalaria. Se manifiesta como aliento con olor a “manzana”, piel seca o enrojecida, náuseas o vómitos, dolor de estómago, dificultad para respirar, problemas de atención o sentirse confundido⁽⁷⁾.
- Forma de presentación silente: se da en aquellos casos que no muestran síntomas y se diagnostican mediante analíticas. Es la situación menos frecuente⁽⁷⁾.

Al no ser siempre sencillo confirmar el diagnóstico, organismos internacionales como la Asociación Americana de Diabetes establecieron una serie de criterios⁽²⁾:

Tabla 2. Criterios diagnósticos de la diabetes mellitus.

Modificado de: Rubio-Cabezas Ó, Argente J. 2012 Nov;77(5)⁽²⁾.

1. HbA1c \geq 6.5% determinada por un método estandarizado.
2. Glucemia en ayunas (al menos 8 h desde la última ingesta calórica) \geq 126 mg/dl.
3. Glucemia a las 2 h durante una SOG \geq 200 mg/dl. (utilizando el equivalente a 1,75 g/kg hasta un máximo de 75 g de glucosa anhídrida disuelta en agua)
4. Glucemia \geq 200 mg/dl en cualquier momento del día (en pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o complicación aguda hiperglucémica).

HbA1c: Hemoglobina glicosilada. SOG: Sobrecarga oral de glucosa.

Las complicaciones encontradas en esta patología pueden dividirse en dos según su momento de aparición:

A) CRÓNICAS:

Alteraciones irreversibles de los tejidos que afectan de manera más o menos específica a las personas diabéticas. Se clasifican en:

- Macrovasculares: enfermedades de gran vaso que se originan debido a que durante los eventos hiperglucémicos, se forman enlaces covalentes con las proteínas plasmáticas (glicación), induciendo cambios conformacionales de las moléculas, alterando su función y desencadenando muerte celular, diferenciación celular y migración celular. También, la hiperglucemia genera un cúmulo de diacilglicerol en el interior de la célula que activa la protein kinase C, adoptando distintas isoformas que generan un engrosamiento de la matriz extracelular externa, la angiogénesis, cambios en la permeabilidad vascular, activación de citoquinas e hipertrofia celular. Estas complicaciones se ven favorecidas por la hipertensión y la dislipemia. Dentro de este grupo se incluyen: coronariopatías, patología cerebrovascular, infartos de miocardio y enfermedades vasculares periféricas⁽⁵⁻⁷⁾.

- Microvasculares: daño de pequeños vasos en situaciones de hiperglucemia, derivado de la unión entre las moléculas resultantes de la glicación con los receptores de la superficie celular que desencadenan una cascada que genera diferentes respuestas en las células endoteliales, músculo liso, macrófagos y linfocitos T. Se producen sustancias como especies reactivas de oxígeno (complicaciones cardiovasculares y oftalmológicas) y factor de necrosis tumoral alfa, factor de crecimiento vascular endotelial (inflamación y arteriosclerosis). Otra vía implicada, son los defectos en el metabolismo de los polioles que generan daño

periférico nervioso, aumentan el riesgo de amputación de la extremidad inferior o de neuropatía, provoca muerte celular y repercute en la vascularización. A nivel ocular, estas situaciones generan un engrosamiento de las membranas endoteliales y un aumento de su permeabilidad, provocando retinopatía diabética (microaneurismas y obstrucción de los capilares y las arteriolas). A nivel renal, ocurre una pérdida de filtración glomerular, albuminuria y daño glomerular, generando nefropatía diabética. A nivel neuronal, se da un engrosamiento axonal, pérdida de axones o de microfilamentos, desmielinización y muerte celular, ocasionando neuropatía diabética que puede afectar a la sensibilidad, a la movilidad o al sistema autónomo. (5-7)

- Otras: pie diabético, infecciones, necrobiosis lipoidea, dermopatía diabética, xantomas eruptivos, acantosis nígricas, leucoplaquia oral, liquen plano, ampollas, lipodistrofia, lipomatosis, miopatía, sangrado gingival, periodontitis, ... (5-7).

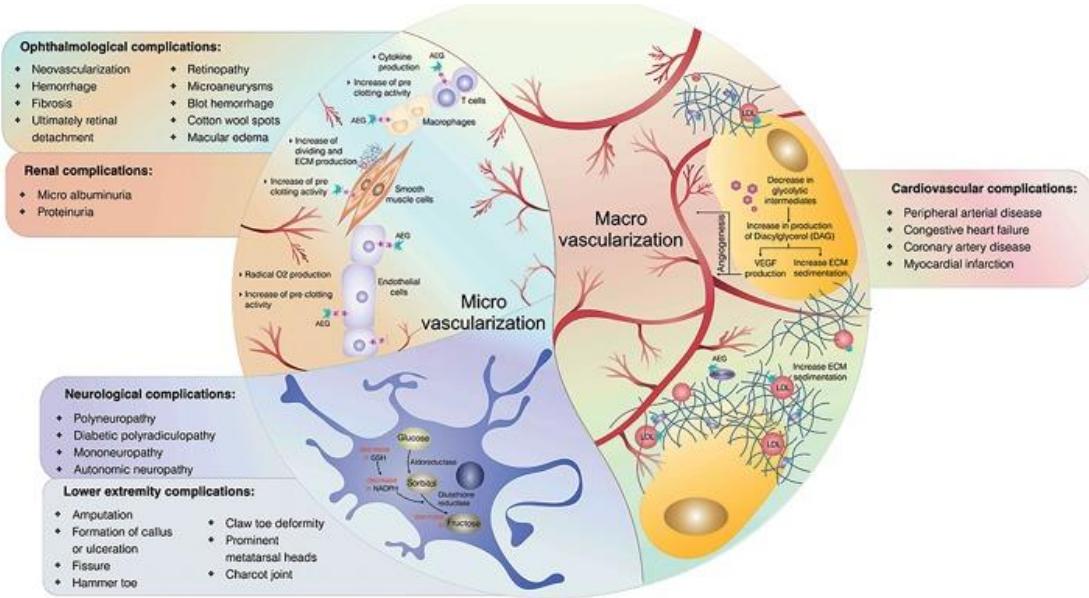


Figura 4. Complicaciones de la diabetes mellitus tipo 1.

Fuente: Saberzadeh-Ardestani B, Karamzadeh R, Basiri M, Hajizadeh-Saffar E, Farhadi A, Shapiro AMJ et al . 2018 (5).

B) AGUDAS:

La más frecuente es la cetoacidosis diabética debida a descompensación, abandono terapéutico o ciertas infecciones. Esta alteración se debe a que el organismo emplea las grasas para obtener energía (en ausencia de hidratos de carbono o déficit insulínico) y al ser metabolizadas en el hígado generan cuerpos cetónicos, responsables de la clínica del cuadro: ardor de estómago, pérdida de apetito, náuseas, cansancio y aliento con olor a manzana (8).

El tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 es complejo ya que es una patología variable y combina diferentes técnicas para su manejo: alimentación equilibrada, ejercicio físico, monitorización de los niveles de glucosa y aporte exógeno de insulina. Estos dos últimos, son los que más han variado a lo largo del tiempo han sido la monitorización de glucosa y la administración de insulina.

En 1908, Stanley Rossiter Benedict publicó una solución que permitía determinar la glucosa en la orina de los pacientes diabéticos. En 1956, Helen Free desarrolló el primer sistema de medición de glucosa en orina llamado *Clinistix®*; una tira de orina que determinaba instantáneamente la glucosa al virar a un color azulado. A pesar de tratarse de métodos baratos e inciertos, se consideraban poco higiénicos y no permitían evaluar correctamente la glucemia^(9,10).



Figura 5. Determinación de glucosa en orina (*Clinistix®*)

Fuente: Galindo RJ, Aleppo G. 2020⁽⁹⁾.

La empresa Ames desarrolló en 1965 las primeras tiras reactivas para la medición de la glucosa en sangre capilar (*Dextrostix®*). Se colocaba la gota de sangre en la tira y esta viraba a un determinado color según la glucemia. En 1970 aparecería el primer medidor de glucosa, *Ames Reflectance Meter®*, un reflectómetro que podía leer la luz reflejada y traducía el cambio de color de las tiras reactivas a una cifra de glucemia, pero no sería hasta los años 80 cuando se extendería el concepto de autocontrol de glucemia capilar^(9,11).



Figura 6. A. *Dextrostix®* y B. *Ames Reflectance Meter®*.

Fuente: Galindo RJ Aleppo G. 2020⁽⁹⁾.

Los dispositivos de AMGC han ido modifocando su funcionamiento hasta llegar a los glucómetros inteligentes, que son más prácticos y precisos al incorporar calculadores de bolos de insulina, alarmas, conexión inalámbrica con los dispositivos telefónicos, bombas de insulina

Estudios ya documentaban que una mayor frecuencia en la AMGC se correlacionaba con una mejora en los valores de HbA1c y una disminución en la incidencia y/o progresión de las complicaciones. Sin embargo, estos sistemas presentan limitaciones como proporcionar un dato único de la concentración de glucosa (pasando inadvertidos episodios de hipo e hiperglucemia – especialmente los eventos nocturnos y los asintomáticos-) y las variaciones en la concentración de la glucosa⁽¹²⁻¹⁴⁾.



Figura 7. Glucómetro moderno.

Fuente: Dovc K, Battelino T. 2020 Mar ⁽¹²⁾.

Gracias a Clark (1965) y a Updike y Hicks (1967), se asentaron las bases para que en el 2000 MiniMed desarrollase el primer sistema de monitorización continua de glucemia (*Guardian®*) que posibilitó la cuantificación de glucosa en el líquido intersticial. A continuación surgirían nuevos modelos (monitor *STS de DexCom®* en 2006, *FreeStyle Navigator®* de Abbott Diabetes Care en 2008 ...) y combinaciones que permitieron que en el 2006 los monitores de glucosa continua pudiesen usarse junto con la bomba de insulina (*MiniMed Paradigm REAL – Time®*), en el 2015 fue posible capturar la información con los dispositivos móviles y en el 2016 surgió el primer sensor implantable. Posteriormente, han ido surgiendo nuevos dispositivos y muestras (lágrima, sudor, saliva, ...) con resultados prometedores para la mejora del control glucémico ^(15–18).

En 1921 tuvo lugar el descubrimiento de la insulina, pero fue en 1924 cuando Becton, Dickinson y Compañía desarrollaron la primera jeringa reutilizable y sería en 1925 cuando Novo Nordisk comercializaría la primera jeringa de insulina (*Novo Syringe®*). Posteriormente, surgirían en 1936 la primera insulina de acción prolongada y en 1946 la insulina de acción intermedia conocida como *NPH®*. Al inicio la insulina se obtenía de perros y más tarde de cerdos; no sería hasta los 70, cuando aparecería la primera insulina semisintética y ya en 1980 con la llegada de la bioingeniería sería posible utilizar *E. coli* o levaduras para producir insulina humana de forma masiva ^(19–21).

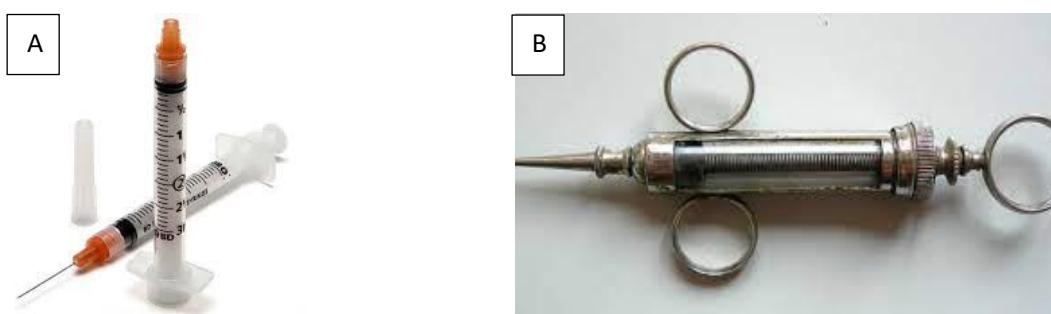


Figura 8. A. Jeringuillas de plástico y B. Jeringuilla de metal.

Fuente: Kesavadev J, Saboo B, Krishna MB, Krishnan G. 2020 ⁽²⁰⁾.

Tras esto, en 1985 NovoNordisk comercializó la primera pluma de insulina y en 1989 desarrollaría la primera pluma de insulina precargada y desechable (*Novolet®*). En 2007, la compañía Lilly sacó la primera pluma inteligente *HumanPen MEMOIR®*. El siguiente paso llegó en 2017, cuando Companion Medical desarrolló *InPen®*; que cuenta con conexión inalámbrica con el dispositivo móvil del paciente y un calculador de bolos integrado ^(19,20).



Figura 11. Pluma de insulina moderna.

Fuente: Kesavadev J, Saboo B, Krishna MB, Krishnan G. 2020 (20).

La forma más empleada de administración de insulina sigue siendo las plumas o bolígrafos de insulina en terapia combinada (insulinas basales de acción larga más bolos puntuales de insulina de acción rápida o ultrarrápida) (20). Esta herramienta permite una mayor precisión, es más sencilla y rápida de emplear, fácil de transportar y más discreta (20). El problema es que presentan un costo algo superior a las jeringas, es necesario purgar la pluma antes de su uso, algunos tipos de insulina no están disponibles en forma de pluma y no pueden combinarse necesitando dos o más modelos diferentes de bolígrafos (20).

A pesar de que la vía subcutánea era la más empleada, los científicos buscaron otras vías de administración más fáciles y cómodas para el paciente: en 2006 Pfizer creó *Exubera*®, una insulina inhalada que redujo reducir la frecuencia de las múltiples inyecciones y la fobia a las agujas de algunos pacientes. Otras vías exploradas en la actualidad son la vía nasal, oral, transdérmica, ... Otras herramientas que han ido surgiendo son el puerto de inyección (*i-Port Advance*®) en 2016 de Medtronic (19,20).

Paralelamente, en 1963, el Dr. Arnold Kadish desarrolló la primera bomba de insulina portátil (limitada por sus grandes dimensiones y los problemas técnicos que albergaba). Este dispositivo se fue mejorando hasta que en 1976 Dean Kamen diseñó la primera bomba de insulina llamada “*Blue brick*®”. Al poco tiempo en 1974, el Dr. Ernest Friedrich Pfeiffer desarrolló el *Biostator*®, una bomba de insulina con monitorización de glucosa continua intravenosa con capacidad de infusión de insulina (presentaba grandes dimensiones y un manejo complejo). En este ambiente, MiniMed introdujo en 1983 la primera bomba de insulina (*MiniMed 502*®) (19,20).

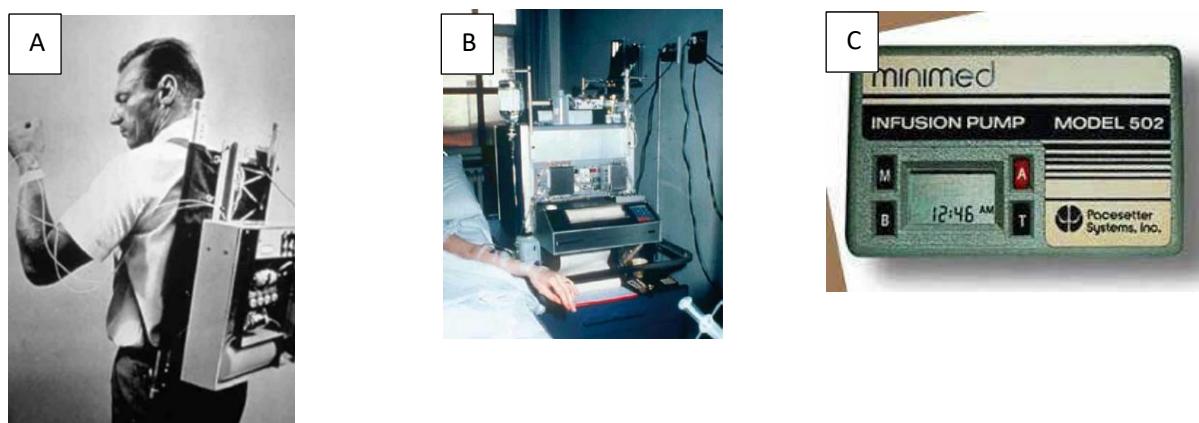


Figura 12. A. “*Blue brick*®”, B. *Biostator*®, C. *MiniMed 502*®.

Fuente: Kesavadev J, Saboo B, Krishna MB, Krishnan G. 2020 (20).

En 2003 Medtronic desarrolló la primera bomba inteligente (*MiniMed Paradigm 512*®) ligada sensor de glucosa *Paradigm Link*®). A partir de aquí, fueron surgiendo: en 2009 MiniMed introdujo *MiniMed Veo System*® que era la primera bomba con función de suspensión de insulina. Se fueron realizando mejoras, obteniendo sistemas de mayor comodidad y flexibilidad como *OmniPod*® en 2011 (20).

El movimiento *#WeAreNotWaiting* que surgió en 2013, abrió las puertas a la optimización manual de los dispositivos por parte de los pacientes. Cada vez se iba buscando una mayor aproximación a la fisiología natural del páncreas que se materializó en 2015 con el primer páncreas biónico llamado *iLet®*, inventado por el Dr. Edward Damiano⁽²⁰⁾.

Aunque se ha logrado llegar hasta aquí, se siguen investigando nuevas formas y medios de administración de insulina como la intraperitoneal, transdérmica, ... con resultados muy prometedores^(12,19,22-24).

Se puede observar que el manejo de la diabetes ha ido evolucionando a gran velocidad a lo largo de la historia, en pos de un mayor beneficio y comodidad para el paciente.

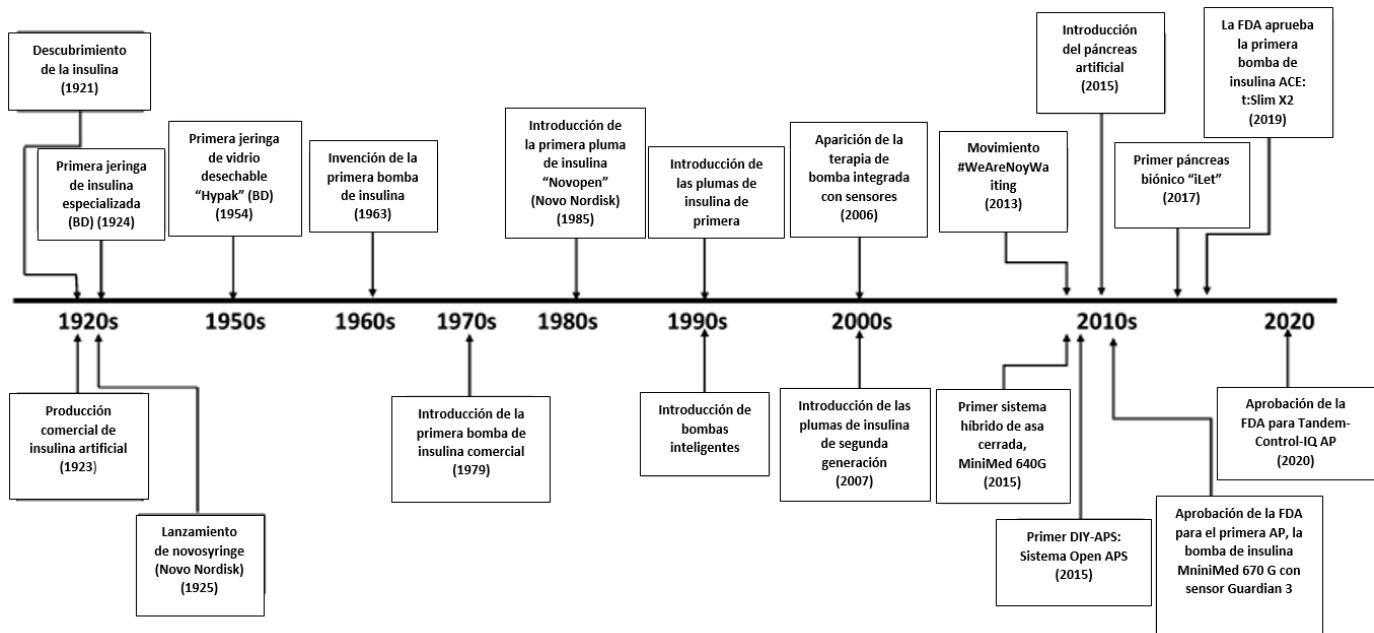


Figura 13. Principales avances en la administración de insulina

Fuente: Kesavadev J, Saboo B, Krishna MB, Krishnan G. 2020⁽²⁰⁾.

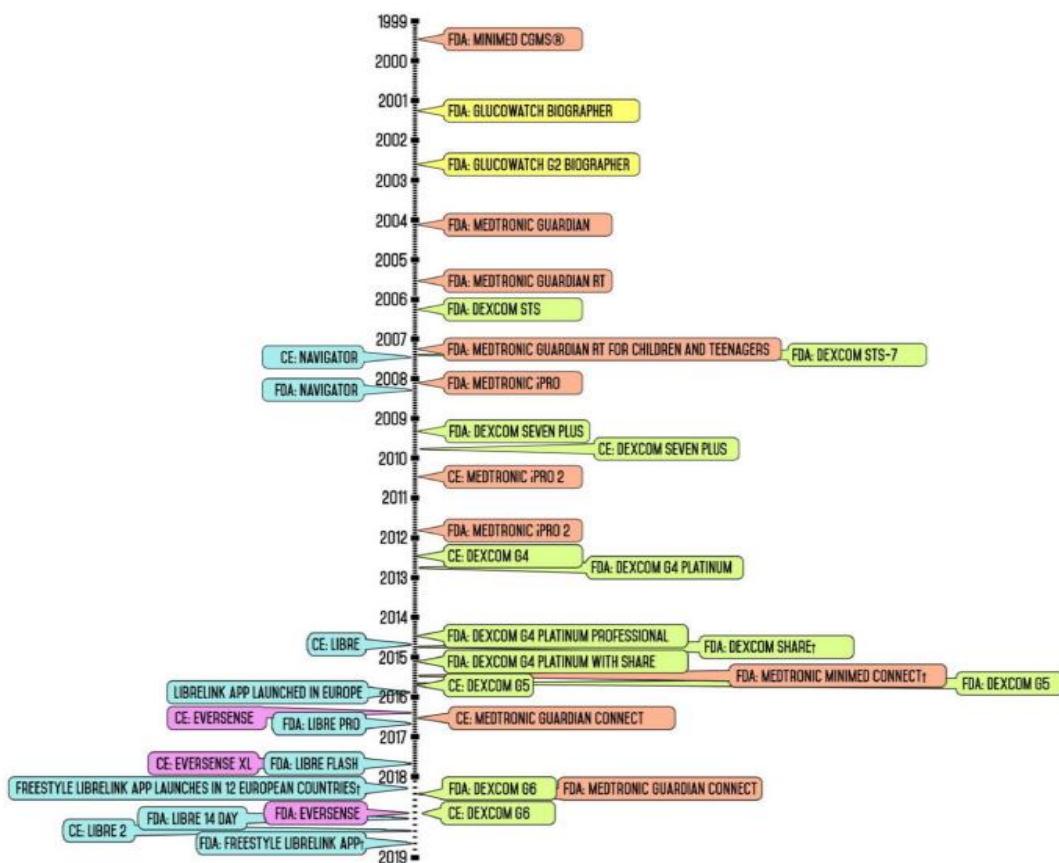


Figura 14. Principales avances en la monitorización de la glucosa.

Fuente: Didyuk O, Econom N, Guardia A, Livingston K, Klueh U. 2020 ⁽¹⁶⁾.

4. JUSTIFICACIÓN

La diabetes mellitus tipo 1, se trata de una patología endocrina muy frecuente en la edad pediátrica. Esta enfermedad puede generar una serie de complicaciones de gran calibre tanto a corto (hipoglucemia, cetoacidosis, coma, ...) como a largo plazo (neuropatía, nefropatía, pie diabético, problemas cardiovasculares, ...).

Diferentes estudios han demostrado la asociación entre una mayor frecuencia del número de mediciones con unos valores de HbA1c inferiores a 7 g/dl. Esto implica una mejora en la calidad de vida del propio paciente y la disminución del riesgo de aparición de las múltiples, agresivas e irreversibles complicaciones y la ralentización en la progresión de las mismas.

Teniendo en cuenta todo esto, la aparición de nuevas herramientas tecnológicas como la monitorización continua de glucosa o los sistemas de asa cerrada que facilitan y mejoran el control de la diabetes, supone una ventaja y ayuda incommensurable para el tratamiento de la diabetes.

5. OBJETIVOS

Objetivo general:

Exponer el impacto positivo que generan los nuevos dispositivos tecnológicos en el control glucémico de los pacientes en edad pediátrica con diabetes mellitus tipo 1.

Objetivos específicos:

- Analizar el impacto de los nuevos dispositivos electrónicos en la medición de glucemia intersticial
- Revisar la evidencia científica sobre la medición de glucosa en otros fluidos y medios.
- Estudiar las ventajas e inconvenientes de los nuevos dispositivos de administración de insulina.
- Revisar la importancia de las distintas vías de administración de la insulina
- Valorar lo que ha supuesto para la educación diabetológica y para el autocontrol de la diabetes tipo 1 la introducción de la innovación tecnológica.
- Estudio del impacto de la telemedicina en el manejo de la diabetes mellitus tipo 1.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

En este trabajo se ha empleado el modelo (Paciente, Intervención, Comparación y Resultado), obteniendo una revisión narrativa centrada en el campo de la endocrinología pediátrica, concretamente en la información disponible sobre las herramientas tecnológicas disponibles en el control de la diabetes, su impacto/repercusión en el control glucémico y las nuevas líneas de investigación existentes.

Para la búsqueda se emplearon una serie de palabras clave en el Descriptores de Ciencias de la Salud: "diabetes mellitus tipo 1", "pediatría", "terapia", "tecnología", "bombas de insulina", "monitorización de glucosa", "sistemas de asa cerrada", "educación diabetológica" y "telemedicina". Obteniendo, las Key words: *"diabetes mellitus type 1"*, *"pediatrics"*, *"therapy"*, *"technology"*, *"insulin pumps"*, *"glucose monitoring"*, *"closed loop systems"*, *"diabetes education"* y *"telemedicine"*.

Como motor de búsqueda se ha empleado Google Scholar y Google y los artículos encontrados han procedido en su mayoría de la base de datos PubMed. Aun así, muchos de los artículos encontrados ahí procedían de otras bases de datos como Elsevier o Wiley Online Library.

También se han obtenido diferentes estudios de revistas científicas como: Journal of the American Medical Association, Mary Ann Liebert Diabetes Technology & Therapeutics Journal of Medical Internet Research, la Revista Médica Clínica los Condes Sage Journals, Anales de Pediatría, BMI Journals, Frontier in Endocrinology, The New England Journal of Medicine, Pediatric Research, Nature, Ocronos, Revista Sanitaria de Investigación, Diabetology Revista de diabetes-SED, editoriales como Springer, Taylor & Francis, Hindawi, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, instituciones como the National Institute for Health Research, Sociedad Española de la Diabetes, Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria, Asociación Americana de la Diabetes, Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes, Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, Fundación para la Diabetes Novo Nordisk, Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, Boletín Oficial de Aragón, Boletín Oficial de España, Business School – Universidad de Navarra, Página oficial de Abbott, Federación Internacional de Diabetes, Junta de Andalucía, Federación Española de Diabetes, Grupo de Bioingeniería y Telemedicina de la Universidad Politécnica de Madrid, Asociación Valenciana de Diabetes, Asociación de Diabetes de Madrid y la Organización Mundial de la Salud y numerosas páginas web en Internet.

Como criterios de inclusión se ha establecido: artículos sobre los diferentes tipos bombas de insulinas disponibles con sus ventajas, inconvenientes e indicaciones, artículos sobre las variantes existentes en la monitorización de glucosa, sus ventajas, inconvenientes e indicaciones, artículos sobre la diabetes de tipo 1 en edad pediátrica y artículos sobre las mejoras o barreras del uso de estas nuevas tecnologías en el control glucémico de la diabetes tipo 1 en la edad pediátrica. Los artículos escogidos debían estar publicados entre 2016-2022, tanto en inglés como en castellano.

Como criterios de exclusión, se ha establecido: artículos sobre la diabetes tipo 2 o sobre diabetes tipo 1 en edad adulta, diabetes gestacional y otros tipos de diabetes, artículos anteriores a 2016, artículos en otros idiomas no incluidos en los criterios de inclusión o que tratasen sobre otras terapias de la patología (nutrición, física, biológica, ...etc).

La metodología de búsqueda en PubMed mediante la estrategia elaborada empleando los booleanos pertinentes* y el término MeSH (diabetes mellitus type 1), se han localizado 78216 artículos potencialmente útiles referentes a la DM1 en edad pediátrica. Este número de artículos se acotó mediante filtros:

1º Periodo temporal comprendido entre 2016 – 2022 -> 15332 artículos

2º Idioma (español e inglés) -> 15028 artículos

3º Free full text y abstract -> 6980 artículos

4º Criterios de inclusión restantes -> 137 artículos

5º Empleados -> 48 artículos

* Estrategia de búsqueda: ("Diabetes Mellitus, Type 1/classification"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 1/complications"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 1/diagnosis"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 1/drug therapy"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 1/economics"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 1/epidemiology"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 1/etiology"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 1/history"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 1/immunology"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 1/metabolism"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 1/microbiology"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 1/nursing"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 1/organization and administration"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 1/physiopathology"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 1/prevention and control"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 1/statistics and numerical data"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 1/therapy"[Mesh])

La metodología de búsqueda en Google Scholar ha permitido obtener 15 artículos, de los cuales 3 versan sobre telemedicina, 2 sobre los dispositivos financiados a nivel nacional, 3 sobre los dispositivos financiados en la Comunidad Autónoma de Aragón, 1 artículo extraído de la Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y del Adolescente, 4 artículos extraídos de la Sociedad Española de Diabetes y 2 artículos que tratan sobre la educación diabetológica.

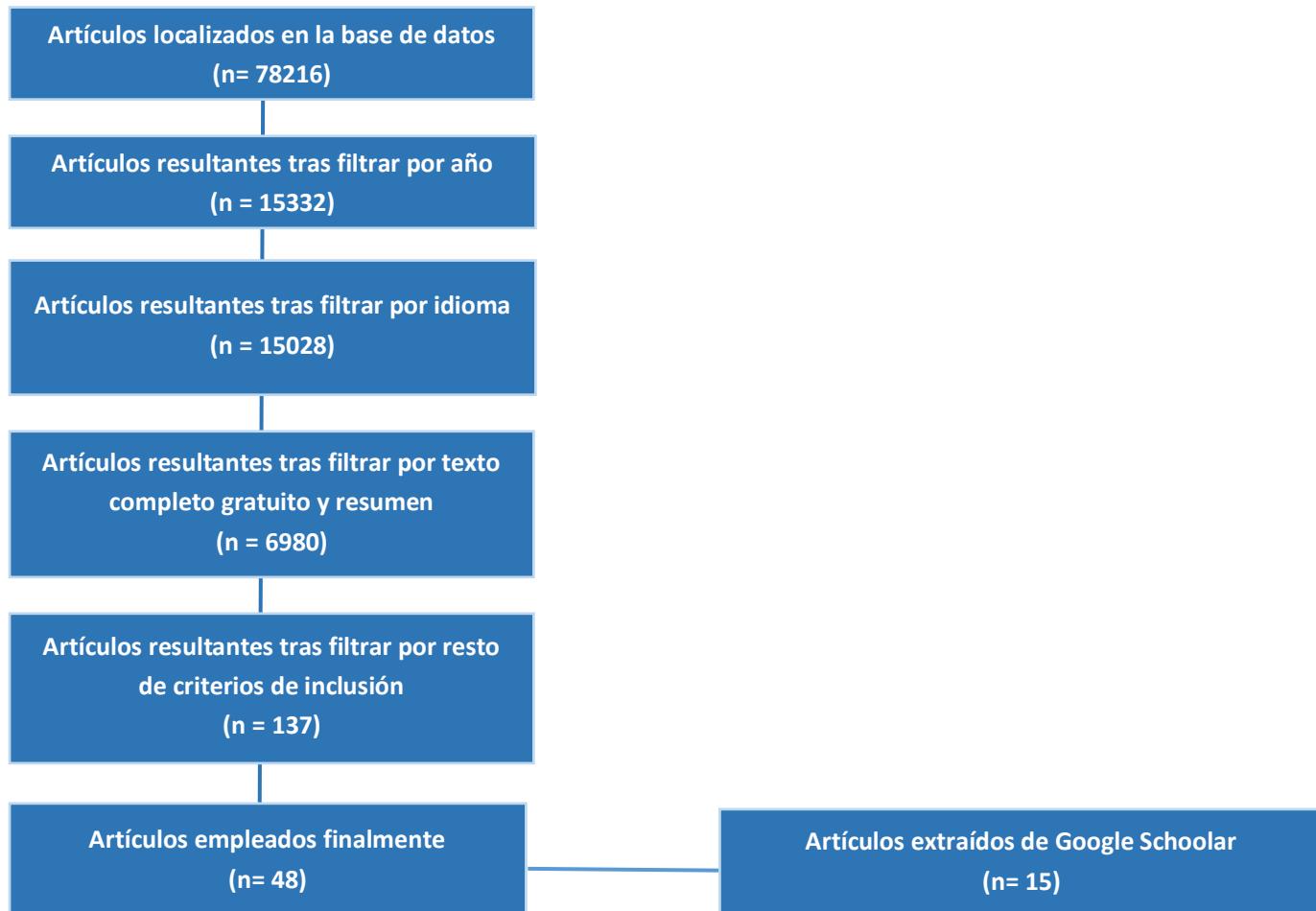


Figura 15. Árbol de decisión para la elección de artículos.

7. RESULTADOS

7.1 EDUCACIÓN DIABETOLÓGICA Y AUTOCONTROL

Consiste en: "instruirlo con los conocimientos y destrezas necesarias para afrontar las exigencias del tratamiento, promover en él las motivaciones y los sentimientos de seguridad y responsabilidad para cuidar diariamente de su control, sin afectar su autoestima y bienestar general". Se tratan materias como: patrones alimentarios, ejercicios físicos, terapia insulínica, correcto uso los diferentes dispositivos (SMBG, MCG, ISCI, SAPT), rangos de cifras adecuados, prevención de las complicaciones, buen control metabólico, actuación ante hipo e hiperglucemias y otras situaciones agudas (cetoacidosis, enfermedad, estrés...) ⁽²⁵⁾.

Algunos conceptos de interés serían ⁽²⁶⁻²⁸⁾:

- Factor de sensibilidad: glucemia en mg/dl que hace descender 1 UI (1800/total de unidades de insulina).
- Bolo corrector: insulina requerida para corregir una hiperglucemia. (Objetivo de glucemia/FSI = UI de insulina a administrar).
- Ratio Insulina / Hidratos de Carbono: cantidad de insulina necesaria para metabolizar una ración de HC (cantidad de alimento que contiene 10 gr de HCO) (Insulina aportada/Nº raciones de HCO).

El parámetro empleado para el control de la diabetes ha sido siempre la HbA1c, pero presenta limitaciones: media de glucosa de los 2-3 meses previos, no detecta hipo e hiperglucemia en la rutina diaria, falsos negativos y positivos en pacientes con anemia, hemoglobinopatías, déficit de hierro y embarazo (Anexo 1), no refleja la variabilidad de la glucosa y no asesora en el ajuste del tratamiento.

Mientras que la AMGC solo aporta datos puntuales sobre la glucemia, los MCG disponen del perfil de glucosa ambulatorio que aporta nuevos parámetros (Anexo 2) ^(26,29):

- Nº de días de uso del sensor: lo ideal son 14 días.
- % de tiempo activo del MCG: recomendación del 70% de los 14 días.
- Glucosa media: media de los valores de glucosa de 7, 14, 30 o 90 días y en franjas horarias.
- Indicador del manejo de glucosa: HbA1c estimada (recomendable <7%).
- Variabilidad glucémica: oscilaciones en los niveles de glucosa en frecuencia y duración (objetivo </= 36%).
- Tiempo en hiperglucemia:
 - + Nivel 1: % de lecturas y tiempo 181 -250 mg/dl (recomendable <25%).
 - + Nivel 2: % de lecturas y tiempo > 250 mg/dl (recomendable <5%).
- Tiempo en rango: % de lecturas y tiempo 70-180 mg/dl (recomendable >70%).
- Tiempo en hipoglucemia:
 - + Nivel 1: % de lecturas y tiempo 54-69 mg/dl (recomendable <4%).
 - + Nivel 2: % de lecturas y tiempo < 54 mg/dl (recomendable <1%).

Estudios demuestran que la implementación de la educación diabetológica y el automonitoreo glucémico intensivo con las nuevas tecnologías en pacientes pediátricos con DM1, mejora el control metabólico observado como una disminución de la HbA1c (Siacar S. y Patti L.), retraso en la aparición de las complicaciones, eleva la esperanza de vida, proporciona mejor control metabólico, disminuye los ingresos hospitalarios, aumentan los conocimientos del paciente y sus destrezas logrando una gran mejora de la calidad de vida ^(25,26,28,29).

7. 2. MONITORIZACIÓN DE LA GLUCOSA

1. SITUACIÓN ACTUAL DE LA MONITORIZACIÓN DE GLUCOSA

1.1 SISTEMAS DE MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA

Son herramientas que constan de un sensor (filamento insertado a través de la piel) que automáticamente miden los niveles de glucosa del líquido intersticial, a intervalos regulares (1-5 minutos), un transmisor (pequeña pieza por fuera de la piel, conectada al sensor) que manda o guarda los valores sensados durante intervalos regulares y un receptor (lector, sistema de infusión subcutánea, dispositivo móvil o “Smart watch”) que permite ver los valores de glucosa ^(12,22,30).

Emplean una enzima (glucosa oxidasa) que reacciona a las moléculas de glucosa del líquido intersticial, liberando un electrón en cada contacto (usando oxígeno como cofactor) y transfiriéndolo a un electrodo generando una corriente. Esta es captada por el transmisor del sensor y enviada al receptor del que dispone el paciente en forma de valores de glucosa en mg/dl. Esos datos podrán ser visualizados tanto por los usuarios como por los propios facultativos ⁽³⁰⁾.

1.1.1 INDICACIONES MONITORIZACIÓN CONTÍNUA DE GLUCOSA

Debido a cuestiones económicas, estas nuevas herramientas solo se prescriben ante determinadas indicaciones (Anexo 3):

Tabla 3. Requisitos, Indicaciones y Contraindicaciones Monitorización continua de glucosa.

Modificado de: Klonoff DC, Ahn D, Drincic A ⁽³⁰⁾.

MONITOR CONTINUO DE GLUCOSA	
REQUISITOS	<ul style="list-style-type: none"> - Adecuada adherencia (al menos un 70%). - Nivel adecuado de educación diabetológica. - Equipo asistencial con experiencia y disponibilidad.
INDICACIONES	<ul style="list-style-type: none"> - Más de 10 AMGC al día para lograr el grado de control deseado. - Frecuentes episodios de hipoglucemia. - Variabilidad glucémica significativa. - Valores de HbA1c >8%. - Valores de HbA1c que no corresponden a los obtenidos en AMGC - Deportistas o trabajos de riesgo. - Deficiente control glucémico a pesar de un tratamiento insulínico optimizado y correctamente seguido.
CONTRAINDICACIONES	<ul style="list-style-type: none"> - Falta de predisposición a seguir las recomendaciones establecidas. - Temor/falta de confianza en el uso cotidiano de esta tecnología no soslayable tras una intervención educativa dirigida. - Alcoholismo y/o abuso de otras drogas. - Problemas psicológicos/psiquiátricos no derivados de la falta de consecución de los objetivos de control metabólico deseados que dificultan la adherencia y el manejo del tratamiento.

HbA1c: Hemoglobina glicosilada. AMGC: Automonitorización de glucemia capilar.

Dentro de estos sistemas podemos encontrar diferentes tipos de dispositivos:



Figura 16. A. MCG retrospectivo, B. MCG a tiempo real y C. MCG tipo flash.

Fuente: Dovc K, Battelino T. 2020 Mar⁽¹²⁾.

Tabla 4. Comparación sensores de monitorización continua de glucosa.

Modificado de: Sherr JL, Tauschmann M, Battelino T, de Bock M, Forlenza G, Roman R et al. 2018⁽¹³⁾.

	MCG RETROSPECTIVO	MCG A TIEMPO REAL	MCG DE ESCANEOS INTERMITENTES
Tipo de sensor	Enzimático subcutáneo	Enzimático subcutáneo	Enzimático subcutáneo
Inserción	Mediante dispositivo	Mediante dispositivo	Mediante dispositivo
Medio empleado	Líquido intersticial	Líquido intersticial	Líquido intersticial
Indicaciones pediátricas	Mayores de 2 años	Mayores de 2 - 7 -14 - 16 años (según modelo)	Mayores de 4 años
Duración (horas)	6 días	5-10 días (en función del modelo)	14 días
Calibración	2 - 4 / día	2 / día o No (según modelo)	Sí / No (nuevos modelos)
Escaneos mínimos	-----	-----	Cada 8 H
Confirmación mediante test capilar para dosificación de insulina	Sí	No/Sí (según modelo)	No
Inicio de la monitorización tras la inserción del sensor (horas)	1-2 hora	1-2 horas (según modelo)	1 hora
Monitor de tendencia de las últimas x horas	-----	1-3-6,12-24 h	8, 24 h, 14 días
Monitor de determinaciones de glucosa cada x minutos	-----	5	1
Alarms	No / Sí (en función del modelo)	Sí (Hiper/hipoglucemia, tendencia predictiva, cambio de ritmo)	Sí (Hiper/hipoglucemia)
Acceso a los datos	Sólo el profesional	Paciente, profesional, cuidador	Paciente, profesional, cuidador
Integración a ISCI	No	Sí / NO (según modelo)	No
Conectividad a dispositivo móvil	No	No / Sí (según modelo)	Sí
Intercambio de datos	No	Sí	Sí / No (depende del modelo)
Grosor del sensor (Gauges-mm)	27 G (0,36 mm)	26 G (0,4 mm) – 27 G (0,36 mm)	26 G (0,4 mm)
Longitud del sensor (mm)	8,75 mm	8,75 – 13 mm	5 mm
Ángulo de inserción del sensor	45° - 90°	90°	90°
Resistente al agua	Sí	Sí	Sí
Precisión (MARDS%)	9 – 11.4%	6.8 - 14 %	9.3 - 11,4 %
Ejemplos:	<i>IPro2®, Enlite™ Sensor®, Dexcom G4 Platinum Professional®, Freestyle Libre Pro®</i>	<i>DexcomG4®, G58®, G6®, Medtronic Guardian Sensor 3®, Enlite™ Sensor®, Guardian™ 2 link transmitter®, MiniLink®, Guardian™ connect,</i>	<i>Abbot FreeStyle Libre 2®</i>

MCG: Monitorización continua de glucosa. ISCI: Infusión subcutánea de insulina.

2. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

2.1. IMPLEMENTACIÓN DE LOS DISPOSITIVOS EXISTENTES

Dentro de los MCG pueden encontrarse tres generaciones: la **primera** utiliza la enzima GOx y oxígeno, la **segunda** emplea GOx o glucosa deshidrogenasa y electrones artificiales y la **tercera** enzimas que transfieren directamente los electrones sin ningún otro mediador ⁽¹⁷⁾.

Los nuevos dispositivos que se pueden encontrar en la literatura serían los basados en el complejo glucosa deshidrogenasa dependiente de FAD (FADGDH) de la *Burkholderia cepacia* (Sode et al, Yamazaki et al, Inose et al, Yamaoka et al, Tsuya et al y I. Lee et al), los basados en el principio BioCapacitor –consta de una pila de combustible enzimática, una bomba de carga y un condensador- (Hanashi et al, Sode et al), y los basados en un potencial de circuito abierto (Song et al, Katz et al) ⁽¹⁷⁾.

2.2. NUEVOS DISPOSITIVOS

+ BASADOS EN GOx:

Xiao et al han desarrollado un dispositivo basado en un sensor con identificación por radiofrecuencia que a su vez contiene un electrodo que funciona bajo la dinámica de las reacciones de la enzima glucosa oxidasa ⁽¹⁸⁾.

Pu et al se basaba en un sensor cilíndrico flexible (que contenía la enzima glucosa oxidasa) creado mediante una impresora de inyección de tinta ⁽¹⁸⁾.

Sharma et al propusieron un sensor que empleaba lo que se conoce como microneedle array, que se trata de un parche que contiene numerosas microagujas, empleando también las reacciones de glucosa oxidasa ⁽¹⁸⁾.

Lipani et al ha ideado un modelo no invasivo capaz de extraer la glucosa del líquido intersticial usando técnicas de iontoporesis reversa y detectarla gracias al peróxido de hidrógeno originado de la reacción catalítica de la glucosa oxidasa. Esto ha sido posible gracias a que este sensor consta de una plataforma de grafeno ⁽¹⁸⁾.

Kim et al, ha propuesto un tatuaje (con posibilidad de retirarse) que al contar con una plataforma biosensible y gracias al proceso de extracción iontoporética permite medir tanto el alcohol como la glucosa ⁽¹⁸⁾.

Eclipse® creado por Glysens, se trata de un dispositivo de larga duración cuyo funcionamiento radica en electrodos con función electroquímica y electrodos que captan el oxígeno. Estos datos son transmitidos a un receptor externo para mostrar los valores de glucosa ⁽¹⁸⁾.

Neumara Medical ha creado *SugarBEAT*®; un sistema que emplea iontoporesis reversa para extraer la glucosa del ISF, pero con nuevas propiedades ^(18,31).

La compañía Laxmi Therapeutic Devices INC. está tratando de desarrollar sistemas de monitorización continua teniendo en cuenta el concepto de microminiaturización. Consiste en una tira con un chip, del tamaño de un pelo, que mediante accionamiento magnético y una aguja de un tamaño menor a las comercializadas se introduce en la piel, obteniendo los valores de glucosa ⁽³²⁾.



Figura 17. A. Eclipse®. B. SugarBEAT® y C. Tatuaje medidor de glucosa.

Fuente: Lee I, Probst D, Klonoff D, Sode K. 2021 Jun (18).

+ TECNOLOGÍA LÁSER:

Isensee et al han planteado un sensor de glucosa que emplea un láser de cascada cuántica como monitor de glucosa totalmente implantable a largo plazo. Esto permite determinar la concentración de glucosa gracias a una interfaz optofluídica que mide las propiedades de absorción de la glucosa (18).

+ MICROONDAS:

Choi et al y Baghelani et al, emplean microondas que al reflejarse en dos resonadores generan la señal del sensor y esta señal es la que varía en función de la concentración de glucosa (18).

+ MONITORES DE GLUCOSA ABIÓTICOS:

El primer monitor continuo de glucosa implantable basado en este principio es *Eversense®* creado por Senseonics. Su funcionamiento radica en una matriz que contiene los elementos electrónicos y ópticos y un collar de silicona que contiene dexametasona (libera 1.75 mg/día), todo ello encapsulado en un contenedor de epoxy y polimetil metacrilato, rodeado por un polímero. Este último componente es fluorescente y mediante enlaces reversibles entre la glucosa y los complejos moleculares (ácido diborónico) que lo conforman se genera fluorescencia, la cual es captado por un sensor óptico que envía las mediciones a un transmisor (situado en la piel, justo encima del sensor) que calcula los valores de glucosa y guarda los datos, siendo posible posteriormente su envío por bluetooth a la aplicación específica en el dispositivo telefónico (la aplicación permite ver los valores de glucosa, las tendencias y las alertas) (18,33,34).

Tabla 5. Indicaciones y contraindicaciones de *Eversense®*.

Modificado de: Deiss D, Szadkowska A, Gordon D, Mallipedhi A, Shütz-Fuhrmann I, Aguilera E et al. 2019 (34).

	INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES
EVERSENSE®	<ul style="list-style-type: none"> - > de 18 años. - Interpretar el recambio como una carga. - Necesidades físicas especiales, problemas visuales o auditivos, atletas, ausencia de percepción de las alarmas nocturnas (vibración del dispositivo en las alarmas). - Hipersensibilidad al acrilato de isobornilo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pruebas que involucren una resonancia magnética, litotricia, diatermia o electrocauterización. - Contraindicación para la dexametasona o el acetato de dexametasona.

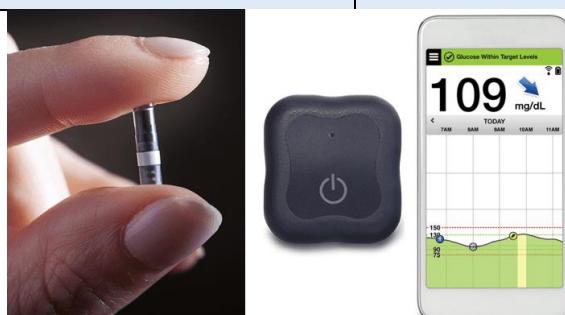


Figura 18. Sensor *Eversense®*.

Fuente: Deiss D, Szadkowska A, Gordon D, Mallipedhi A, Shütz-Fuhrmann I, Aguilera E et al. 2019 ⁽³⁴⁾.

Biorasis y Profusa, están diseñando un dispositivo de pequeñas dimensiones que no requiera de la intervención del personal médico para su implantación. La tecnología de Profusa incluye poros de tamaño uniforme para facilitar la neovascularización ⁽³²⁾.

2.3. NUEVOS MEDIOS DONDE REALIZAR LAS MEDICIONES

El líquido intersticial es el tipo de muestra más empleado por su accesibilidad y buena correlación, pero se siguen buscando nuevos medios.

Tabla 6. Modelos, medio empleado y características.

Modificada de: Lee I, Probst D, Klonoff D, Sode K. 2021 Jun ⁽¹⁸⁾.

Tabla 6 A.

MODELO	MEDIO	CARACTERÍSTICAS
Zhang et al	Sangre	MCG-TR basado en GOx y un nanocable de zinc, funcionando como un sistema piezoelectrónico.
Rachim y Chung		Sensor en banda que emplea la espectroscopía de infrarrojo cercano. Consta de cuatro canales que recogen las diferentes longitudes de onda (según la bioimpedancia del volumen sanguíneo) determinando la concentración de glucosa.
Chang et al		Sistema no invasivo formado por dos canales que conducen la sangre hasta el LIC y de ahí a la piel para determinar los niveles de glucosa gracias a sus características amperométricas y a la GOx.

MCG-TR: Monitorización continua de glucosa a tiempo real. GOx: Enzima glucosa oxidasa.

Tabla 6 B.

MODELO	MEDIO	CARACTERÍSTICAS
Yan et al	Orina	Hidrogel con cristales fotónicos y ácido borónico. Cuando la glucosa se une a este último compuesto, varía el volumen del hidrogel y por ende cambia la luz difractada por los cristales, lo que permite determinar la glucosa.
Zhang et al		Sensor compuesto por nanovarillas de oro que son grabadas por el H ₂ O ₂ generado en las reacciones de GOx, generando que su superficie vire de un color azulado a rojizo (según la concentración).
Karim et al y Tran et al		Sensores que determinan la glucosa en función del color adoptado al oxidarse el 3,3', 5,5'-tetramethylbenzidine.
Mohammadifar et al		Tiras de papel compuestas por unas células de biocombustible con GOx, generándose una corriente eléctrica de diferentes colores según la glucosa.
Hossain y Park		Sensor electroquímico compuesto por grafeno con carbón activo, nafion y GOx.
Yamamoto et al		Células líquidas ultrasónicas con espectroscopía infrarroja media que se integran en los inodoros inteligentes.

GOx: Enzima glucosa oxidasa. H₂O₂: Peróxido de hidrógeno.

Tabla 6 C.

MODELO	MEDIO	CARACTERÍSTICAS
Empresa GBS	Saliva	Tiras para detectar la glucosa de forma puntual.
Arkawa et al		MCG en forma de protector bucal con sensores ampermétricos con GOx.
Jung et al y Castro et al		MCG mediante métodos colorimétricos.
Zhang et al		Microbalanza de cuarzo recubierto por un hidrogel (unido covalentemente mediante ácido borónico y grafeno) sensible a la glucosa.

MCG: Monitorización continua de glucosa. GOx: Enzima glucosa oxidasa.

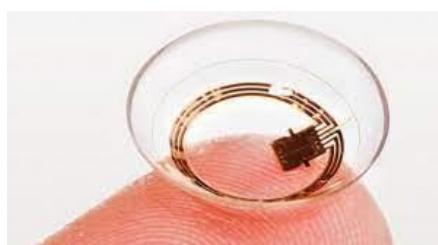
Tabla 6 D.

MODELO	MEDIO	CARACTERÍSTICAS
Noviosens	Lágrima	Antena que se ajusta al párpado inferior, formado por tres electrodos enrollados en bucle con propiedades electroquímicas, recubierto por un polisacárido hidrófilo que contiene GOx.
Park et al		Sensor con GOx con un circuito inalámbrico permitiendo mostrar valores a tiempo real.
Elsherif et al y Lin et al		Hidrogel que contiene ácido fenilborónico que se hincha en función de la glucosa captada generando diferencias en la difracción de la luz.
Bamgboje et al		Lentilla en la que los sensores se encuentran entre dos finas capas y existe un agujero para permitir el contacto de las lágrimas con el sensor. La información puede transferirse posteriormente al teléfono.
Sempionatto et al		Gafas que pueden determinar la glucosa gracias al sistema GOx incluido en la almohadilla de las mismas.
Gabriel et al		Biosensores colorimétricos de papel que varían según la concentración.
Liu et al		Pistola cargada con GOX y una enzima oxidativa DNAsa que al contactar con la glucosa libera H ₂ O ₂ y rompe enlaces permitiendo la determinación de la glucosa.

GOx: Enzima glucosa oxidasa. H₂O₂: Peróxido de hidrógeno.

Tabla 6 E.

MODELO	MEDIO	CARACTERÍSTICAS
Ine L. et al	Líquido peritoneal	Sistema compuesto por una serie de fibras de plata y un trapezoide de zinc. La luz proveniente de un láser de cascada cuántica incide sobre este sistema y se realizan las mediciones de la energía captada y disipada.

**Figura 19.** Lentillas de medición de glucosa.

Fuente: Bamgboje D, Christoulakis I, Smanis I, Chavan G, Shah R, Malekzadeh M et al. 2021 ⁽³⁵⁾.

7.3 ADMINISTRACIÓN DE LA INSULINA

1. SITUACIÓN ACTUAL DE LOS SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE INSULINA

1.1 SISTEMAS DE INFUSIÓN SUBCUTÁNEA

Dispositivo electrónico diseñado que administra insulina de forma continua (más parecido a lo fisiológico). Para iniciar su funcionamiento, se coloca dentro de la bomba el reservorio con análogo de insulina rápida (insulina ultrarrápida) y esta se transferirá al tejido subcutáneo a través de unos catéteres de teflón o de acero ^(12,22).

Gracias a la configuración que presenta, pueden utilizarse dos patrones:

- **La infusión basal:** aporte continuo y en poca cantidad, facilitando su absorción desde el tejido subcutáneo a la circulación sistémica. Inicialmente es configurado por el médico, determinando horarios y dosis durante las 24 horas. Este patrón imita la secreción endógena continua de insulina desde el páncreas, que ocurre en los períodos de ayuno ⁽²²⁾.
- **La infusión de bolos:** aportes agudos de insulina, indicados por el usuario antes de cada comida y también en caso de requerirse corrección de glucemias. Este patrón pretende lograr una insulinenia alta que se asemeja a las concentraciones sanguíneas más elevadas que se producen fisiológicamente en el período prandial ⁽²²⁾.

Presenta una configuración muy versátil que permite programar las infusiones de insulina según la franja horaria y puede crear diferentes perfiles de necesidad (actividad física -menores requerimientos-, enfermedades intercurrentes o estrés –mayores requerimientos-, ...etc) ^(12,13).

La mayoría de bombas contienen un “asistente para el bolo” o “bolus wizard”, que ayuda a calcular la dosis del bolo de corrección y de las dosis prandiales tras ingresar unos parámetros (FSI, ratio, raciones de HCO, rangos objetivo). También puede mostrar la insulina activa en el organismo ^(12,22).

1.1.1 INDICACIONES SISTEMAS DE INFUSIÓN SUBCUTÁNEA

Tabla 7. Requisitos, Indicaciones y Contraindicaciones Infusión subcutánea de insulina.

Modificada de: Sherr JL, Tauschmann M, Battelino T, de Bock M, Forlenza G, Roman R et al. 2018 ⁽¹³⁾.

SISTEMA DE INFUSIÓN SUBCUTÁNEA	
REQUISITOS	<ul style="list-style-type: none">- Terapia MDI previa ($>/= 4$ inyecciones al día).- AMGC ($>/= 4$ veces al día).- Entender conceptos de insulinoterapia basal y prandial.- Instrucción en conteo HCO, ratio HCO/insulina y FSI.- Capacidad de ajuste de insulina basal y ratio HCO/insulina.- Compromiso a seguir terapia.- Contacto frecuente con el equipo de salud- Expectativas realistas.
INDICACIONES	<ul style="list-style-type: none">- Eventos hipoglucémicos recurrentes.- Fluctuaciones importantes de los valores de glucosa.- Control subóptimo de la diabetes.- Existencia de complicaciones microvasculares y/o FR para complicaciones macrovasculares.- Terapia insulínica compromete el estilo de vida.
CONTRAINDICACIONES	<ul style="list-style-type: none">- Incapacidad técnica para manejar un sistema ISCI.- Falta de aceptación de la repercusión en la imagen corporal.- Pacientes con problemas psicológicos o sociales, rechazan la enfermedad, TCA, enfermedades cutáneas y/o alergias a los materiales empleados.- Pacientes que rechazan la enfermedad.

MDI: Múltiples dosis de insulina. HCO: Hidratos de carbono. FSI: Factor de sensibilidad de insulina. FR: Factores de riesgo. ISCI: Infusión subcutánea de insulina. AMGC: Automonitorización de glucemia capilar.

Aunque se pueda empezar en cualquier momento, estudios demuestran que una iniciación inmediata en esta tecnología tras el diagnóstico, genera unos resultados satisfactorios en cuanto a términos de control glucémico ⁽¹³⁾.



Figura 20. Sistema de infusión subcutánea de insulina.

Fuente: Apablaza P, Soto N, Román R, Codner E. 2016 ⁽²²⁾.

1.2. SISTEMAS INTEGRADOS BOMBA - SENSOR

1.2.1. TERAPIA INTEGRADA INFUSIÓN SUBCUTÁNEA DE INSULINA – MONITOR CONTINUO DE GLUCOSA O SISTEMA DE ASA ABIERTA.

Combinación de un MCG y una ISCI que muestra los datos de glucosa captados por el sensor en la pantalla de la bomba, pero es el propio paciente el que realiza las acciones según la lectura de glucosa ⁽³⁰⁾.

Algunos ejemplos serían: *Enlite*® sensor con *Paradigm Revel Pump*® (muestra tanto los valores de glucosa como las dosis de insulina), *Dexcom G5 MCG*® con *Animas Vibe system*® o con *Tandem t:Slim X2 pump platform*® o con *Roche Accu-Chek system*® (solo muestran las dosis de insulina en la pantalla) ⁽³⁰⁾.

Indicaciones para este dispositivo serían: mal control metabólico, hipoglucemia grave/no grave/nocturna/desapercibida de repetición que condicione una situación incapacitante, casos en los que se requiera más de 10 controles de glucemia capilar al día para lograr un control metabólico aceptable ⁽²⁸⁾.

1.2.2. SISTEMAS DE BOMBAS DE INSULINA CON PARADA ANTE HIPOGLUCEMIA

Dispositivo automático constituido por ISCI y MCG que interrumpe la infusión de insulina cuando los valores de glucosa alcanzan un valor predeterminado ⁽¹²⁾.

Algunos modelos son la *Medtronic MiniMed 530G*® o la *MiniMed 630G*® (puede suspender la infusión de insulina hasta 2 horas) ^(12,30).

1.2.3. SISTEMAS DE BOMBAS DE INSULINA CON PARADA POR PREDICCIÓN DE HIPOGLUCEMIA

ISCI que emplea la tecnología PGLS que detiene la infusión cuando el MCG-TR detecta un valor que, en un tiempo estimado de unos 30 minutos, bajará por debajo del límite inferior preestablecido y automáticamente se reestablecerá la infusión de la insulina cuando el paciente se recupere de la hipoglucemia (tiempo variable desde 30 minutos – 2 horas) ^(12,36,37).

Modelos que pueden encontrarse: MiniMed 640 con tecnología *SmartGuard*®, *Tandem t:Slim X2 Insulin Pump with Basal IQ Technology*® ^(12,40).

1.2.4. SISTEMAS DE ASA CERRADA

Es el más parecido a la fisiología natural del páncreas y está compuesto por ISCI y MCG-TR, todo ello coordinado y regulado por un algoritmo informático. El algoritmo traduce, a tiempo real, los datos recibidos desde el MCG y calcula las dosis de insulina que tienen que ser secretadas por la ISCI. El sistema puede ser híbrido, completamente automático o con bolos de comida simplificados ^(12,37,38).

Hoy día existen tres algoritmos:

- **Control predictivo basado en modelo (MPC):** algoritmo que usa modelos matemáticos para asociar la liberación de insulina en función de la glucemia predicha hasta cierto momento temporal (programada para que la trayectoria de glucosa predicha sea lo más cercana a la glucosa objetivo empleando la mínima dosis de insulina) ^(12,37).
- **Control proporcional-integral-derivado (PID):** este algoritmo determina la dosis de insulina a usar según la diferencia entre la glucosa objetivo en el momento determinado (proporcional), la velocidad de cambio en el nivel de glucosa medido (derivado) y el área bajo la curva entre el valor de glucosa medido y el valor objetivo (integral) ^(12,37).
- **Control basado en lógica difusa (FLC):** modelo que usa algorítmicos basados en lógica difusa o borrosa (como MD-Logic) para determinar las infusions de insulina, basándose en una serie de reglas que tratan de imitar el razonamiento de los endocrinólogos ⁽¹²⁾.

Algunos ejemplos de este sistema serían: *Medtronic MiniMed 670G®*, *Medtronic MiniMed 780G®*, *t:slim X2 insulin pump with Control-IQ Technology®*, *Diabeloop®*, *FlorenceM®*, *Omnipod Horizon®*, *CamAPS FX®* ^(12,37,39).



Figura 21. A. *Animas vibe* con *Dexcom G4®*, B. *Minimed 530G®*, C. *Tandem t:slim X2®* y D. *Medtronic minimed 780G®*.

Fuente: Kesavadev J, Saboo B, Krishna MB, Krishnan G. 2020 ⁽²⁰⁾.

1.2.4.1. INDICACIONES SISTEMAS DE ASA CERRADA

Tabla 8. Requisitos, Indicaciones y Contraindicaciones Sistemas de Asa Cerrada.

Modificada de: Beato-Víbora PI, Alonso-Carril N, Bahillo-Currieses MP, Bondia-Company J, Chico-Ballesteros A, Cuesta-Hernández M et al. 2021⁽⁴⁰⁾.

SISTEMAS DE ASA CERRADA	
REQUISITOS	<ul style="list-style-type: none"> - DM1. - Edad \geq 6 años (sistema <i>t:Slim X2TM con control-IQTM</i>), \geq 7 años (sistemas <i>MinimedTM 670G[®]</i> y <i>780G[®]</i>), \geq 18 años (<i>Diabeloop[®]</i>). - Insulina diaria total $>$ 8 UI diarias (<i>MinimedTM 670G[®]</i> y <i>780G[®]</i>), $>$ 10 UI diarias (sistema <i>t:Slim X2TM con control-IQTM</i>). - En sistema <i>t:Slim X2TM con control-IQTM</i>, peso 25 kg. - Compromiso del paciente y educación diabetológica adecuada.
INDICACIONES (SED)	<ul style="list-style-type: none"> - Fallo en la adquisición de los objetivos metabólicos HbA1c $<$ 7%, TIR 70-180 mg/dl $>$ 70%, tiempo en hipoglucemia $<$ 4%, tiempo en hiperglucemia $>$ 250 mg/dl $>$ 5%) - Hipoglucemias severas inesperadas, desapercibidas o frecuentes. - Repercusión negativa en la calidad de vida por las demandas de la enfermedad. - Calidad de vida interferida al integrar la enfermedad a nivel social o profesional. - HbA1c $>$ 6.5% previo a embarazo. - Dificultad para realizar deporte con un adecuado control metabólico.
CONTRAINDICACIONES	<ul style="list-style-type: none"> - Incapacidad técnica para manejar dicho sistema. - Falta de aceptación de la repercusión en la imagen corporal. - Adherencia y educación diabetológica insuficiente previa. - $<$ 6 años o embarazadas, no hay estudios clínicos realizados. - Rechazo de la enfermedad. - Enfermedades cutáneas y/o alergias a los materiales empleados.

HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

2. LÍNEAS FUTURAS DE TRABAJO

2.1. NUEVAS FORMAS DE INSULINA

Se han ido desarrollando nuevas insulinas como la *insulina-PH20[®]* (unión de la enzima hialuronidasa a insulina lispro), la *insulina icodex[®]* (sustitución de tres aminoácidos y añadiendo un diácido graso), *glargine U-300[®]*, *SCI-57[®]*, y nuevas técnicas como *BioChaperone[®]* (se forma un complejo entorno a la molécula de insulina) ⁽²³⁾. Las insulinas hepatoselectivas como *PegLispro[®]* se encuentran en la fase 3 del Ensayo clínico (insulina lispro unida a un polímero de polietileno y glucosa hidrofílico) ⁽²³⁾. En la elaboración de insulina molecular sensible a la glucosa, existen dos opciones: sistemas que contienen moléculas de insulina dentro de un polímero formado por proteínas que se unen a la glucosa (concanavalina A, GOx o ácido fenilborónico). Y al ser expuestos a la glucosa del LCI, las vesículas de la matriz sufren cambios conformacionales que liberan la insulina. La otra posibilidad es introducir dentro de la molécula nativa de insulina otras sustancias (manosa, glucosamina o ácido fenilborónico) que generan un efecto similar (R. Chen et al y A. Jarosinski et al.) ⁽²³⁾.

2.2. NUEVOS DISPOSITIVOS

2.2.1. PLUMAS INTELIGENTES

La primera en aparecer fue *InPen[®]* de Companion Medical y era capaz de grabar la cantidad y los tiempos de cada dosis de insulina, mostrar la última dosis aplicada, la dosis de insulina activa, proporciona recomendaciones de dosis y transmite la información por vía Bluetooth a un determinado dispositivo móvil. Posteriormente aparecieron *NovoPen 6[®]* y *NovoPen Echo Plus[®]*; e *Insulock[®]* (Insulcloud, Madrid). Esta última

se trata de un módulo acoplable a las plumas normales y permite monitorizar la fecha, los tiempos, las dosis, el tipo de insulina inyectada, la duración y la temperatura de la insulina, las inyecciones perdidas u olvidadas, ver los datos, establecer recordatorios en su aplicación telefónica ...⁽¹²⁾. Otro dispositivo similar es *Gocap*®⁽²⁴⁾.

2.2.2. PUERTOS DE INYECCIÓN

Es un dispositivo que aerosoliza a gran velocidad la insulina mediante un mecanismo aéreo a gran presión. Por ejemplo: *i-Port Advance*® es un pequeño y discreto parche adherido a la piel y que permanece adherido 72 horas, permitiendo múltiples inyecciones y eliminando el contacto directo entre la piel y los pinchazos^(20,24).

2.2.3. BOMBAS PARCHE

Tabla 9. Tipo, Modelo y Características de las Bombas Parche.

Modificada de: Heinemann L, Waldenmaier D, Kulzer B, Ziegler R, Ginsberg B, Freckmann G. 2019⁽⁴¹⁾.

TIPO	MODELO	CARACTERÍSTICAS
SIMPLES -> Mecanismo mecánico. -> Bolos de insulina.	<i>V-Go</i> ®	Enfocadas para la DM2.
	<i>PAQ</i> ®	
	<i>One Touch</i> ®	
COMPLEJOS -> Bomba mecánica + control electrónico. -> Insulina en bolos y basal.	<i>Cellnovo</i> ®	Bomba parche adherida a la piel mediante un corto túbulo finalizado en una cánula. Dura hasta 3 días. Se acciona al calentarse un bloque de cera mediante un diodo.
	<i>JewelPump</i> ®	Cristal piezoeléctrico, que al aplicarle corriente se dobla y libera la insulina.
	<i>Solo</i> ®	No muy empleados.
	<i>SFC Fluidics PatchPump</i> ®	
	<i>Libertas</i> ®	
	<i>Medtronic PatchPump</i> ®	
	<i>EOPatch</i> ®	
	<i>OmniPod</i> ®	Bomba parche con un reservorio de hasta 72 h y que es administrado según el Gestor Personal de Diabetes de forma inalámbrica. Pueden visualizarse los datos en aplicaciones como <i>Glooko</i> ®. Su funcionamiento radica en un cable de nitinol con memoria de forma, que cuando cierra el circuito calienta la batería y cambia su forma, moviendo un émbolo que libera la insulina. Una vez enfriado recupera su forma original, reiniciando el proceso.
	<i>OmniPod Horizon</i> ®	Sistema de asa cerrada que combina <i>OmniPod</i> ®, <i>MCG Dexcom</i> ® y el algoritmo MPC.

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2. MCG: Monitorización continua de glucosa. MPC: Control predictivo basado en modelo.

2.2.4. SISTEMAS DE ASA CERRADA “DO IT YOURSELF”:

Este sistema presenta los mismos componentes que el resto pero se diferencia en que es de ingeniería inversa permitiendo el acceso libre (software abierto – *OpenAPS*®, *AndroidAPS*® y *Loop*®-). En esta

modalidad, las dosis de insulina son ajustadas en base a las características predeterminadas de la insulina basal, las raciones de HCO, los bolos de corrección y la actividad de la insulina^(12,38,42).

Un ejemplo de estos sistemas sería *Tidepool – Loop*⁽³⁷⁾.

2.2.5. SISTEMAS DE ASA CERRADA BIHORMONALES:

Sistemas que emplean 2 hormonas: insulina más glucagón (hormona antagonista de la insulina, secretada ante hipoglucemia) o pramlintida (análogo de la amilina que ralentiza el vaciamiento gástrico y reduce la secreción de glucagón). Otras estudiadas son: el péptido 1 parecido al glucagón (incretina secretada por las células del intestino en respuesta a la ingesta de comida que suprime la liberación de glucagón, incrementar la de insulina, aumentan el apetito y retrasan el vaciado gástrico), inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 e inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa (incrementa la excreción de la glucosa renal)^(12,20,37,38).

Un ejemplo sería *iLet*[®] de Beta Bionics (No hay comercializados^(39,43).

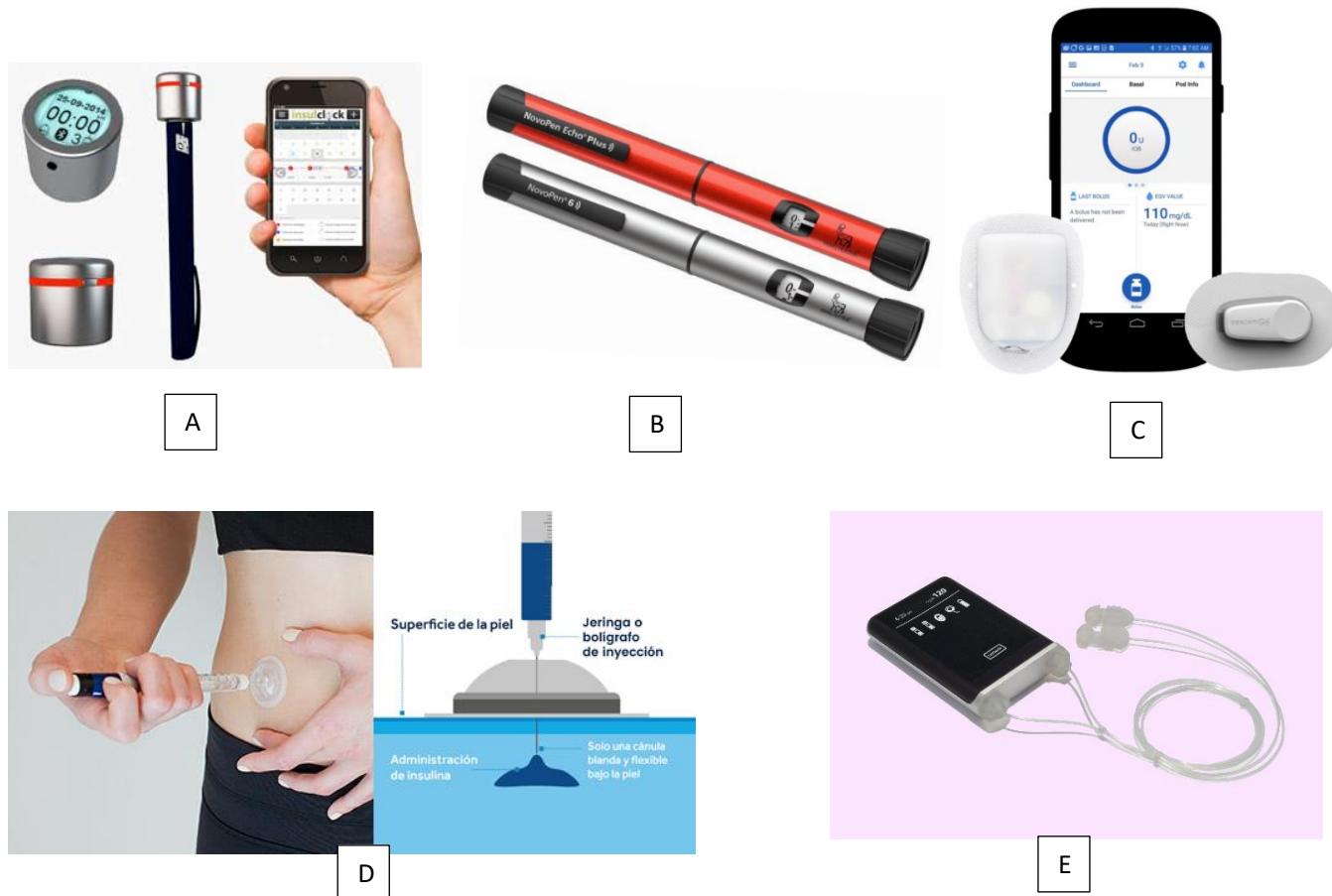


Figura 22. A. *Insulclock*[®], B. *NovoPen 6*[®] y *Echo Plus*[®], C. *Omnipod Horizon*[®], D. *I-Port Advance*[®] y E. *ILet*[®].

Fuente: Dovc K, Battelino T. 2020 Mar⁽¹²⁾.

2.3. NUEVAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Tabla 10. Modelo, Vía y Características de las Nuevas formas de administración.

Modificada de: Shah R, Patel M, Maahs DM, Shah VN. 2016⁽¹⁹⁾.

MODELO	VÍA	CARACTERÍSTICAS
Afrezza®	Inhalada	Polvo con micropartículas con insulina humana rápida
Aerodose ProMaxx®		Microesferas que contienen insulina recombinante humana en forma de polvo.
Dance-501®		Microbombas de malla vibratoria e insulina líquida.
Spiros®		Polvo de insulina humana aerosolizado.
Nasulin®	Intransal	Partículas de insulina aerosolizada mediante dispositivos de respiración óptimos.
Compañía farmacéutica Nastech		
Capsulin®	Oral	Emplean transportadores de insulina como chitosana, liposomas, nanovesículas poliméricas, hidrogeles poliméricos ... etc.
Eligen®		Otros sistema empleado es la técnica SNEEDDS (Sakloetsakun et al).
Oral-lyn®	Bucal	Líquido que contiene las moléculas de insulina líquida de acción rápida encapsuladas.
Recosulin®		Películas de disolución oral cargadas de insulina que sustituyen a los comprimidos orales.
Midaform®		
MIP 2007C®	Intraperitoneal	Modelo que se inserta debajo del tejido subcutáneo en la zona baja del abdomen mediante intervencionismo. El reservorio dura 3 meses. Indicado en pacientes que no alcanzan niveles normales mediante los métodos habituales o pacientes con eventos hipoglucémicos graves frecuentes.
Chen et al	Transdérmica	Métodos: iontoforesis, sonoforesis, ablación microdérmica, electroporación, transfersulin, parches de insulina, hialuronidasa recombinante humana, tecnología de microagujas. (Modelo de Chan et al, que puede emplear una tecnología que genera microcanales para la infusión de insulina o uso de polímeros solubles que contienen la insulina encapsulada y al disolverse la liberan)

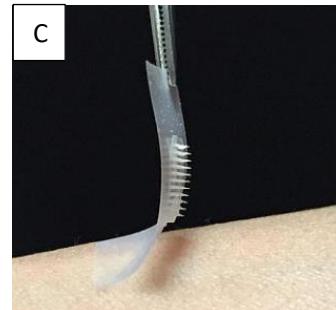


Figura 23. A. Afrezza®, B. Oral-lyn® y C. Parche de administración de insulina.

Fuente: Shah R, Patel M, Maahs DM, Shah VN. 2016⁽¹⁹⁾.

8.DISCUSIÓN

8.1. MONITORIZACIÓN DE LA GLUCOSA

1. SITUACIÓN ACTUAL DE LA MONITORIZACIÓN DE GLUCOSA

1.1. MONITORIZACIÓN CONTÍNUA DE GLUCOSA

Tabla 11. Ventajas e inconvenientes de la monitorización continua de glucosa.

Modificada de: Giménez M, Díaz-Soto G, Andía V, Ruiz-de Adana MS, García-Cuartero B, Rigla M et al. 2017 ⁽⁴⁵⁾.

	VENTAJAS	INCONVENIENTES
MCG	<ul style="list-style-type: none">- Alarmas en hipo o hiperglucemia.- Segura y precisa para modificaciones en la dosificación de insulina (Estudio REPLACE-BG: la diferencia media absoluta y relativa entre MCG y AMGC solo varía un 10%).- Reducción de la HbA1c sin un incremento de las hipoglucemias (estudio STAR 3).- Mejoría en la calidad de vida.- Disminución del miedo a la hipoglucemia, del estrés en el entorno familiar, de la calidad del sueño de los cuidadores y del funcionamiento familiar.- PGA.- Cálculo estimado de la HbA1c.- Beneficios tanto en MDI como ISCI.	<ul style="list-style-type: none">- Fallos ocasionales o datos atípicos.- Algunos requieren calibración.- Fatiga de alarmas y falsos positivos o falsos silencios negativos por la falta de precisión.- Ausencia de respuesta intencional o por fallo en la notificación.- Reacciones en la piel (dermatitis por contacto, ampollas, marcas, sangrado, hematomas, eritema, edema, picor, costras, abrasiones, infecciones, cicatrices y lipodistrofia).- Educación diabetológica específica para el paciente y formación para los facultativos.- Problema económico (financiación heterogénea).- Necesidad de llevar varios dispositivos.- Discomfort.- Interfiere con paracetamol y ácido ascórbico.

MCG: Monitorización continua de glucosa. AMGC: Automonitorización de glucemia capilar. HbA1c: Hemoglobina glicosilada. PGA: Perfil de glucosa ambulatoria. MDI: Múltiples dosis de insulina. ISCI: Infusión subcutánea de insulina.

El MCG-TR es el que mejor rendimiento y efectividad presenta: reducción de la HbA1c de 0.3-0.6 %, con una reducción de los episodios de hipoglucemia, mejoría de la respuesta adrenérgica en pacientes con hipoglucemia inadvertida y mejoría general en la percepción de calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, el estudio IMPACT mostró que los MFC no son inferiores al resto, en cuanto a precisión, seguridad y reducción de hipoglucemias. Además tiene una gran aceptación gracias a sus características logísticas (tamaño, peso, no calibraciones y menor coste). Aunque se recomienda la realización de AMGC ante discordancia entre los valores de glucosa y las manifestaciones clínicas o si no funciona correctamente el sensor. Los monitores retrospectivos carecen de la necesaria evidencia para su uso intermitente, pues no han demostrado o de forma muy limitada una mejoría del control glucémico, frecuencia o gravedad de hipoglucemias o de las descompensaciones hiperglucémicas ^(13,45).

Estos dispositivos suponen una gran ayuda en la infancia debido al gran aumento de la ingesta, patrones variables de actividad física, enfermedades intercurrentes y los cambios psicológicos y hormonales de los adolescentes ⁽⁴⁶⁾.

Todos estos beneficios radican en el uso correcto del MCG (importancia de dar expectativas realistas) y se ve influenciado por la edad favorecido en adultos respecto a niños y adolescentes).

A pesar de que más estudios son requeridos, se considera que la MCG podría reducir los costes sanitarios a corto plazo al reducir las hospitalizaciones y a largo plazo al disminuir las complicaciones al mejorar el control glucémico. Un estudio americano hipotetizó que el MCG-TR reducía el coste anual de las hospitalizaciones relacionadas con hipoglucemia en 54.369.000 dólares, dando un ahorro de 8.799.000 –

12.519.000 dólares, lo que supone un ahorro de entre 946 – 1346 dólares por paciente y por año. Otros estudios que determinaron que MCG puede considerarse coste-efectiva son los de Huang et al (100.000 dólares/AVAC) y el de McQueen et al (45.033 dólares/AVAC)^(30,45,47).

2. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

2.1. IMPLEMENTACIÓN DE LOS DISPOSITIVOS EXISTENTES

Los MCG de tercera generación (sobre todo los basados en un potencial de circuito abierto), impiden que la señal se vea afectada, considerándose precisos y estables, resolviendo muchos de los problemas que plantean los sensores de primera y segunda generación (sobreestimación de la concentración de glucosa en hipoxia). Además, no se ven afectados por la presencia de ácido ascórbico y de paracetamol⁽¹⁷⁾. Sin embargo, presentan limitaciones como: una baja repetitividad y reproducibilidad (con los nuevos algoritmos ha mejorado) y la necesidad de resetear el estado eléctrico del dispositivo para obtener datos precisos⁽¹⁷⁾, requieren pilas de combustible enzimático, no existen protocolos operativos y es necesario determinar la reproducibilidad, la repetitividad del sensor y su operabilidad a largo plazo⁽¹⁷⁾.

2.2. NUEVOS DISPOSITIVOS:

Tabla 12. Ventajas e Inconvenientes de los nuevos dispositivos.

Modificado de: Lee I, Probst D et al., 2021 Jun⁽¹⁸⁾.

Tabla 12 A.

MODELO	MEDIO	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Xiao et al	Líquido intersticial	- Captación de glucosa en ratones en vivo adecuada a los medidos en sangre	- En estudio.
Pu et al		- Congruencia entre los valores sanguíneos de glucosa y las medidas por el sensor	- En estudio.
Sharma et al		- Mínimamente invasivos. - Buena correlación con AMGC en in vivo. - Bajo coste. - Fácil de usar.	- En estudio.
Lipani et al		- Traza correctamente los niveles de glucosa.	- En estudio.
Kim et al		- Resultados comparables con glucómetros comerciales in vivo.	- En estudio.
ECLIPSE®		- Fiabilidad durante 1 año en estudios con animales y ensayos clínicos.	- Intervención quirúrgica en el tejido adiposo subcutáneo de la parte baja del abdomen. - Requiere calibraciones. - Sigue en fase de estudio.
SugarBEAT®		- Mínimamente invasivo. - Preciso. - Bajo costo. - Inalámbrico y compatible con otros dispositivos inalámbricos. - Duración de 2 años. - 24 horas de uso del parche (menor incidencia de irritación cutánea). - Alertas predictivas. - Localización en brazos, muslos y abdomen.	- Requiere una calibración. - Recambio diario del parche. - Disponible en algunos países.

AMGC: Automonitorización de glucemia capilar.

Tabla 12 B.

MODELO	MEDIO	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Laxmi Therapeutic Devices			- En estudio.
Isensee et al		- Capaz de medir los cambios rápidos en la concentración de glucosa. - Estable durante 42 días en in vitro.	- En estudio.
Choi et al			- En estudio.
Baghelani et al			- En estudio.
EVERSENSE®	Líquido intersticial	- Duración 90-180 días. - Seguros y precisos (PRECISE, PRECISE II Y PRECISION). - MARD: 8,8 % - 11.1%. - PGA. - Disminución de la HbA1c (Concetta et al) y TIR adecuado. - Menor incidencia de reacciones alérgicas en la piel. - Mejoría de la calidad de vida. - Vibración con las alarmas.	- Intervención quirúrgica mínima para su implantación y extracción. - Educación diabetológica y formación para los facultativos. - Interfiere con tetraciclinas y manitol. - Reacciones en la piel (eritema, hematomas, dolor, molestias, infecciones en la incisión quirúrgica, cicatrices fibrosas avasculares, adelgazamiento de la piel, coloración azulada o despigmentación temporal). - Requiere 2 calibraciones. - No puede insertarse en la misma zona (según el fabricante zona nueva en la parte superior del brazo).
Empresa Clinical Sensors		- Preciso y longevo gracias al polímero de liberación de óxido nítrico.	- Requiere elementos que aporten óxido nítrico de forma constante debido a su corta vida media. - En estudio.
Biorasis			- Se quedaría en la posición en la que se implantó, lo cual genera reacción de cuerpo extraño. - Sigue en estudio. - Se requieren ensayos para determinar su seguridad y eficiencia.
Profusa		- Menor reacción a cuerpo extraño gracias a su sistema de microporos.	- Misma posición -> reacción cuerpo extraño. - Sigue en estudio. - Se requieren ensayos para determinar su seguridad y eficiencia.

PGA: Perfil de glucosa ambulatoria. MARD: Diferencia media relativa . TIR: Tiempo en rango.

2.3. NUEVOS MEDIOS DONDE REALIZAR LAS MEDICIONES

Tabla 13. Ventajas e Inconvenientes de los nuevos medios.

Modificada de: Lee I, Probst D et al., 2021 Jun ⁽¹⁸⁾.

Tabla 13 A.

MODELO	MEDIO	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Zhang et al	Sangre	- Niveles más precisos.	- Intervención quirúrgica para implantarlo. - Más difícil de obtener. - Interferencias con moléculas. - En estudio.
Rachim y Chung		- Mínimamente invasivo.	- En estudio. - Interferencias con moléculas.
Chang et al		- Mínimamente invasivo. - Buen grado de correlación con los niveles de glucosa en sangre.	- En estudio. - Interferencias con moléculas.

Tabla 13 B.

MODELO	MEDIO	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Yan et al	Orina	- Detectan concentraciones de glucosa eficazmente. - Muestra fácil de obtener.	- Impureza de la muestra. - Decalaje temporal respecto a la sangre. - Umbral renal es de 180 mg/dl (varía en el paciente diabético causando malinterpretaciones) - Difícil de usar de forma fiable para MCG.
Zhang et al			
Karim et al y Tran et al			
Mohammadifer et al			
Hossain y Park			
Yamamoto et al			

MCG: Monitorización continua de glucosa.

Tabla 13 C.

MODELO	MEDIO	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Zhao et al	Sudor	- Permite llevar sensores portátiles. - Compatible con la rutina diaria. - Fácil de obtener la muestra.	- Dudas en su relevancia clínica (tasas diluidas, dificultando su lectura). - Datos alterados por mezcla de muestras. - pH afectar mediciones y algoritmos. - Gran decalaje respecto a sangre. - Importante diferencia de concentración de glucosa respecto a la sangre.
Bandodkar et al			
Koh et al y Choi et al			

Tabla 13 D.

MODELO	MEDIO	VENTAJAS	INCONVENIENTES
GBS	Saliva	<ul style="list-style-type: none"> - Facilidad para obtener la muestra. - Pocas interacciones moleculares. - Monitorización puntual de glucosa (evita degradación, desconfort, irregularidades en la salivación y daño de la AMGC). - Limpieza de la muestra para obtener medidas fiables. - Irregularidad de las muestras, análisis particional y correlación con la concentración sanguínea. - No adecuada para monitorizar a largo plazo (protectores bucales y retenedores impracticables e incómodos) y degradación de la muestra. - Gran desfase respecto a sangre. 	
Arkawa et al			
Jung et al y Castro et al			
Zhang et al			

AMGC: Automonitorización de glucemia capilar

Tabla 13 E.

MODELO	MEDIO	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Noviosens			
Park et al			
Elsherif et al y Lin et al			
Bamboje et al			
Sempionatto et al			
Gabriel et al			
Liu et al			
	Lágrima	<ul style="list-style-type: none"> - Pureza de la muestra. - Volumen adecuado. - Concentraciones de glucosa estables. - Corrige los picos de glucosa, logrando un control más fino. 	<ul style="list-style-type: none"> - En estudio. - Gran desfase respecto a sangre. - Importante diferencia de concentración de glucosa respecto a sangre.

Tabla 13 F.

MODELO	MEDIO	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Ine L. et al	Líquido peritoneal	- Determinación precisa y rápida.	<ul style="list-style-type: none"> - Grandes dimensiones. - Muestra limitada.

8.2. IMPACTO DE LA TELEMEDICINA

Muchas de las herramientas disponibles para el manejo de la diabetes permiten la interconectividad entre dispositivos, posibilitando el análisis retrospectivo de los datos, su almacenaje y ser consultados por el paciente, el cuidador o el médico especialista⁽⁴⁸⁾.

En este contexto ha surgido el concepto de “ecosistema digital de la diabetes” que combina las aplicaciones médicas en línea, los datos almacenados del sensor y el uso de inteligencia artificial⁽⁴⁸⁾. Al incorporar esto último, se podrían llevar a cabo conversaciones entre el bot y los pacientes sin visitar al médico especialista, pudiendo asistir al paciente en cualquier momento. También podría optimizar la insulina en ISCI (Revital et al, demostró su no inferioridad respecto a los facultativos. Dentro de unos años, la realidad virtual ayudará en el manejo de la diabetes con los estilos de vida y en la educación diabetológica^(48,49).

Las redes sociales como *Facebook®* y *Viber®*, disminuyen la HbA1c significativamente en adolescentes comparado con los que no las usan. Las aplicaciones móviles influyen positivamente como “*Sugarsquare®*”, “*Advanced Intelligent Distant – Glucose Monitoring®*” enfocadas más para los niños, otras calculadoras de bolos como *SocialDiabetes®*, información sobre nutrición (*CarbsControl®*), actividad física (*My Fitness Pal®*) ...^(50,51).

Tras la pandemia por COVID-19, la llamada telefónica se ha extendido en España entre médico y paciente (aunque existen otras modalidades como la videollamada). Estudios han demostrado que la telecomunicación mejora el manejo de la patología y de las complicaciones de la misma (Chung et al)⁽⁵²⁾.

Aunque la evidencia es limitada, presenta múltiples beneficios: mayor número de contactos, incremento de la seguridad del paciente, satisfacción con las intervenciones, reducción de costes, posibilidad de atender a los pacientes en sus hogares, monitorización médica de mayor duración y más precisa. Aun así se encuentran inconvenientes: incremento en la responsabilidad, sobrecarga de datos e información, necesidad de entrenar a los usuarios en su manejo, limitaciones físicas o psíquicas que dificulten o imposibiliten la asistencia telemática, facultativos reticentes al cambio, , falta de seguridad jurídica (riesgo de hackeo), incapacidad de adaptación, enfermedades que requieran exploraciones físicas o determinadas técnicas diagnósticas o terapéuticas, gran heterogeneidad en su accesibilidad^(48,50,52,59).

8.3. ADMINISTRACIÓN DE LA INSULINA

1. SITUACIÓN ACTUAL DE LA ADMINISTRACIÓN DE INSULINA

1.1. INFUSIÓN DE INSULINA SUBCUTÁNEA

Tabla 14. Ventajas e Inconvenientes Infusión subcutánea de insulina.

Modificada de: Lee I, Probst D, Klonoff D, Sode K. 2018⁽¹³⁾.

	VENTAJAS	INCONVENIENTES
ISCI	<ul style="list-style-type: none"> - Elimina las inyecciones frecuentes. - Reduce HbA1c (registros DPV, T1DX y NPDA). - Disminuye nº de hipoglucemias y cetoacidosis diabética. - Mayor adherencia terapéutica, flexibilidad en la alimentación (horarios, tipo y cantidad de comida), facilidad para corrección de hiperglicemia (post-prandial y aisladas). - Buena integración con el ejercicio y situaciones especiales. - Potencial mejora de la calidad de vida. - Reducción de las complicaciones. - Posible descarga de datos al ordenador. - Cuidadores presentan disminución del estrés y menor preocupación por las hipoglucemias. 	<p><u>COMPLICACIONES METABÓLICAS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hiperglucemia, cetosis y cetoacidosis. - Fallo en el set de infusión (occlusión, acodamiento del catéter, desplazamiento de la cánula, filtración de insulina, formación de burbujas de aire), incrementando el riesgo de cetoacidosis diabética. <p><u>COMPLICACIONES NO METABÓLICAS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Infección cutánea (celulitis, abscesos...) y otros eventos adversos cutáneos (irritación, alergias, cicatrices y lipodistrofias) que pueden alterar la absorción de insulina. - Costos. - Consideraciones físicas y logísticas (imagen corporal, ...) - Paciente indica manualmente la glucemia y los HCO que va a ingerir para ajustar la corrección o el bolo. - Educación diabetológica del paciente.

ISCI: Infusión subcutánea de insulina. HbA1c: Hemoglobina glicosilada. HCO: Hidratos de carbono.

1.2. TERAPIA INTEGRADA DE INFUSIÓN SUBCUTÁNEA DE INSULINA –MONITOR CONTINUO DE GLUCOSA O SISTEMAS DE ASA ABIERTA

Roze et al. concluyó que SAPT es una herramienta coste efectiva frente a la terapia ISCI exclusiva (367.571 Coronas Suecas/AVAC) en base a la mejoría del control metabólico, menor incidencia de complicaciones y un retraso medio de 1,15 años en su desarrollo y una expectativa de vida mayor (incremento medio de 1,03 años) ⁽⁴⁵⁾.

1.3. SISTEMAS DE BOMBAS DE INSULINA CON PARADA ANTE HIPOGLUCEMIA

Estudios han demostrado que es seguro y efectivo disminuyendo la frecuencia y la duración de las hipoglucemias, mejorando por tanto el control glucémico ⁽¹²⁾.

En el estudio ASPIRE, se observó una disminución de la duración media del tiempo en hipoglucemia y además en aquellos usuarios con hipoglucemias inadvertidas, se registró una menor incidencia de complicaciones (coma o convulsiones) ⁽¹³⁾. En el estudio de *Medtronic MiniMed 530G®* se observó una reducción en un 31.8% los eventos de hipoglucemia nocturna, sin aumentar la HbA1c, comparado con el grupo control ⁽³⁰⁾.

1.4. SISTEMAS DE BOMBAS DE INSULINA CON PARADA POR PREDICCIÓN DE HIPOGLUCEMIA

Logra disminuir la frecuencia y la duración de las hipoglucemias, especialmente las nocturnas. Sin embargo, estos beneficios se logran mediante un incremento en los valores de glucosa media o incrementando de forma moderada el tiempo en hiperglucemia, sin que suponga un riesgo importante de rebotes hiperglucémicos o cetoacidosis diabética ⁽¹²⁾.

El estudio ASPIRE mostró que las hipoglucemias nocturnas se reducían un 31.8% usando este sistema en comparación con la terapia bomba-sensor y el estudio PROLOG demostró su seguridad y eficacia, a pesar de no observarse cambios significativos en los niveles de HbA1c ^(42,53). Además, se considera costo-efectiva (Ly et al), ya que el incremento del coste se compensa parcialmente con la reducción de la incidencia de hipoglucemias graves y del consumo de recursos asociado a las mismas ⁽⁴⁵⁾. Aun así presenta todavía retos como el retraso de la absorción y acción de los AAR y el decalaje entre LCI y la sangre. Para solventarlo, se han empleado nuevas insulinas ultrarrápidas como faster aspart, mostrando una reducción de la hiperglucemia postprandial, la posibilidad de acortar los tiempos entre la administración de bolos e ingesta, una HbA1c menor (no significativa), un descenso significativo de la glucosa intersticial media, incremento del TIR, disminución del tiempo en hiperglucemia (sin aumentar significativamente el tiempo en hipoglucemia). Los principales problemas que se encontrarán son: la sensación de dolor leve o prurito, menor efectividad de los bolos correctores de lo esperado, aparición de burbujas al cargar el reservorio y la necesidad de recambiar el equipo de infusión con mayor frecuencia ⁽³⁶⁾.

1.5. SISTEMAS DE ASA CERRADA

Tabla 15. Ventajas e Inconvenientes de los tipos de Sistemas de asa cerrada.

Modificada de: Dovc K, Battelino T. 2020 Mar⁽¹²⁾.

	VENTAJAS	INCONVENIENTES
HÍBRIDOS	<ul style="list-style-type: none"> - Seguro y efectivo. - Reduce la HbA1c. - Disminuye el tiempo en hiper e hipoglucemia. - Efectivo en actividad física. - TIR un 80% del tiempo. - Disminuye el miedo a las hipoglucemias, estrés y ansiedad de los padres. - Mejor manejo de la variabilidad de insulina (actividad física, tiempos de las comidas, composición, cambios en el desarrollo hormonal...). - Impacto positivo en el sueño. - Disminución del tiempo invertido en las demandas de la diabetes. - Aumento de la confianza y del empoderamiento, mayor armonía al paciente y a la familia. - Mayor libertad. - Incremento en la satisfacción del paciente. 	<ul style="list-style-type: none"> - Educación diabetológica del paciente y formación de los facultativos. - Introducir manualmente los bolos prandiales. - Problemas logísticos (tamaño, peso, aspecto). - Problemas para integrarlo en la vida diaria (deporte, aseo). - Mayor tiempo pensando en la diabetes. - Sensación de falta de habilidad. - Obsesión con los datos. - Problemas con la batería, la conectividad y la portabilidad del sistema. - Interrupción del sueño nocturno por las alarmas. - Reacciones dermatológicas.
COMPLETAMENTE AUTOMÁTICOS	<ul style="list-style-type: none"> - No diferencias en la glucosa media. - Disminución de hipoglucemia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Importantes hiperglucemias postprandiales
BOLOS DE COMIDA SIMPLIFICADOS	<ul style="list-style-type: none"> - Más útil en el control de la glucosa (dinámica similar a la híbrida) - Evita los problemas derivados del conteo de raciones de HCO. 	<ul style="list-style-type: none"> - Añadir manualmente el tamaño de las comidas (snack, normal, grande o muy grande). - Bolos preprandiales manuales.

HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

El estudio de la *Medtronic MiniMed 670G®*, demostró una disminución de la hipoglucemia sin un incremento en la HbA1c (de 7.4% a 6.9%). También, el estudio realizado para aprobar *t:slim X2 con tecnología de control IQ® con el sensor Dexcom G6®*, afirmó que era seguro y efectivo y demostró una mejoría en el TIR y reducciones significativas de la hiperglucemia, hipoglucemia, variabilidad glucémica y HbA1c comparado con el sistema SAPT^(30,54).

Weisman et al determinó que los algoritmos PID mejoraban menos el TIR objetivo comparado con los otros pero tienen una limitación importante: requiere de otras estrategias para evitar hipoglucemias tardías a las que el controlador no puede hacer frente. A pesar de esto es el más empleado en la industria. Sin embargo, el algoritmo MPC es capaz de ajustarse a los retrasos en la absorción de la insulina y a la variación de la glucosa, permitiendo un mejor manejo de las variaciones diurnas y del ejercicio^(37,43).

Ante los problemas derivados de un fallo tecnológico de estos aparatos, la Sociedad Tecnológica de la Diabetes creó DTSec, un estándar de ciberseguridad para todos aquellos dispositivos médicos que albergan los requisitos de rendimiento y seguridad⁽⁴⁰⁾.

2. FUTURAS LÍNEAS DE TRABAJO

2.1. NUEVAS FORMAS DE INSULINA

Estas nuevas insulinas tienen mayor estabilidad, menor degradación enzimática, mayor permeabilidad de la molécula, fposología favorable, obteniendo características farmacodinámicas y farmacocinéticas de las mejores ⁽²³⁾.

Las insulinas hepatoselectivas han demostrado en ensayos clínicos disminuir la HbA1c, variabilidad de la glucosa, hipoglucemias nocturnas y ganancia ponderal. El problema es que se han visto asociadas anormalidades en el perfil lipídico y en las enzimas hepáticas ⁽²³⁾.

En el caso de la insulina molecular sensible a la glucosa, no se encuentra ninguna aprobada ya que es necesario asegurar la biocompatibilidad, estabilidad de la partícula, respuesta insulínica adecuada y transportadores no tóxicos ⁽²³⁾.

2.2. NUEVOS DISPOSITIVOS

2.2.1. PLUMAS INTELIGENTES

En los estudios de *Insulclock®*, se demostró la disminución de la concentración media de la glucosa, el número de inyecciones perdidas u olvidadas, del tiempo por debajo del rango, el aumento del TIR, pero no se observaron reducciones de la HbA1c. Permitió una mejora de la integración en el trabajo y las actividades escolares ⁽⁵⁵⁾. Estas características ayudan al paciente con la dosificación de la insulina a tiempo real y permite que los médicos vean los datos para realizar cambios terapéuticos ⁽⁴²⁾.

2.2.2. PUERTOS DE INYECCIÓN

Son modelos libres de pinchazos, con un inicio de acción más rápido y ventajas en el control postprandial de la glucosa (Khan et al demostró mejor adherencia y educación de la frecuencia de los eventos hipoglucémicos y hospitalizaciones), pero presentan inconvenientes como la posibilidad de generar moratones debido a una presión inadecuada o mantenimiento a largo plazo ^(20,24).

2.2.3. BOMBAS PARCHE

Tabla 16. Ventajas e Inconvenientes de las Bombas parches.

Modificada de: Cernea S, Raz I. 2020 ⁽²⁴⁾.

MODELO	VENTAJAS	INCONVENIENTES
PATCH	- Más discretas.	- Necesario determinar seguridad y eficacia.
PUMP	- Inserción prácticamente indolora. - Características logísticas favorables (menor tamaño, más ligeras, mayor libertad de movimiento). - Resistentes al agua. - Facilidad de uso. - A veces más baratas. - No llevan tubos. - Aguja no visible. - Desechables o semidesechables. - Impacto positivo calidad de vida.	- Desperdicio de insulina en los recambios. - Gasto de material plástico y baterías. - Algunas requieren recargar manualmente el reservorio. - Riesgo de infecciones de la piel. - Precisión y tiempo de inicio de la infusión varían según el modelo. - Algunas requieren otro dispositivo para el control de la infusión de la insulina. - Reacciones cutáneas en la piel.

Omnipod® ha demostrado una mejora de la Hb1Ac y una menor incidencia de hipoglucemias. Aun así, en la mayoría de estudios la precisión de las bombas parche ha sido inferior respecto a las bombas de insulina convencionales. También se ha demostrado que el sistema *Omnipod Horizon®* es seguro en niños y

adolescentes, reduce los eventos hiperglucémicos nocturnos en niños sin incrementar la hipoglucemía y un aumento del TIR objetivo. A pesar de esto, al ser una bomba adherida a la piel, requiere de un potente parche adhesivo, el cual puede generar dermatitis alérgica de contacto (Raison-Peyron et al y Herman et al) (24,44).

2.2.4. SISTEMAS DE ASA CERRADA “DO IT YOURSELF”:

No están aprobados por las agencias reguladoras, pero estudios han demostrado su seguridad y la ausencia de eventos de hipo o hipoglucemía severos. Presenta ventajas como: bajos costes, gran interoperabilidad y optimización de su funcionamiento (37,38).

2.2.5. SISTEMAS DE ASA CERRADA BIHORMONALES:

Pretenden reducir el riesgo de hipoglucemía y posibilitar una terapia más agresiva (minimizando la hipoglucemía sin un incremento en el riesgo de hipoglucemía) (12).

En los estudios comparativos con los sistemas cerrados monohormonales, se observó un menor número de eventos hipoglucémicos y menor tiempo en hipoglucemía (1.3% menos). A pesar de esto, no se dispone de mucha información porque la mayoría de los estudios realizados han sido de corta duración y sólo comparados con bomba de insulina. Además, presenta limitaciones: glucagón estable en solución, recambiarlo cada 24 horas debido a su inestabilidad o efectos secundarios como náuseas o vómitos (38).

Se han estudiado también la pramlintida, que retarda el tiempo que tarda la glucosa en alcanzar su pico, disminuyendo las excursiones de la glucosa y en el sistema bihormonal, le daría tiempo para ajustar la dosis de insulina y lograr una mejoría en el control glucémico aunque presenta efectos secundarios como náuseas y un incremento en el riesgo de hipoglucemias y fármacos de la DM2 (Liraglutida, Sitagliptina, ISGLT2) y aunque mejoran la glucosa postprandial, se requieren más estudios porque están limitados por sus efectos secundarios (cetoacidosis) o las dudas sobre sus posibles beneficios. Además, habría que añadir bombas, catéteres extra, otra cámara y nuevos algoritmos y se requerirían estudios para determinar los posibles problemas de seguridad ante un fallo de la bomba o de los catéteres (38).

2.3. NUEVAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE INSULINA

Tabla 17. Ventajas e Inconvenientes de las nuevas formas de administración.

Modificada de: Shah R, Patel M, Maahs DM, Shah VN. 2016 (19).

Tabla 17 A,

MODELO	VÍA	VENTAJAS	INCONVENIENTES
<i>Afrezza®</i>		- <i>Afrezza®</i> buen control de la glucosa postprandial.	- <i>Afrezza®</i> genera tos no productiva y disminución de la función pulmonar de forma temporal.
<i>Aerodose</i>		- Resto de modelos inicio de acción más corto.	- Problemas técnicos con los inhaladores.
<i>ProMaxx®</i>		- Amplia y bien perfundida superficie de absorción.	- Tos como efecto secundario en general.
<i>Dance-501®</i>		- Ausencia de limpieza mucociliar.	- Biodisponibilidad variable.
<i>Promaxx®</i>		- Ausencia de peptidasas.	- Alto coste.
<i>Spiros®</i>	Inhalada	- Evita el metabolismo de primer paso.	- Dudas sobre su seguridad a largo plazo (especialmente en la función pulmonar).

Tabla 17 B.

MODELO	VÍA	VENTAJAS	INCONVENIENTES
<i>Nasulin®</i>	Intranasal	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Nasulin®</i> tiene un inicio de acción y una absorción rápida. - Ausencia de peptidasas gastrointestinales. - Área amplia, bien vascularizada para la absorción. - Buena accesibilidad. - No ocasiona repercusión en la función pulmonar. - Mejora la capacidad cognitiva en pacientes con Alzheimer. 	<ul style="list-style-type: none"> - Permeabilidad limitada para moléculas de gran tamaño. - Degradación enzimática. - Rápida depuración mucociliar. - Absorción variable.

Tabla 17 C.

MODELO	VÍA	VENTAJAS	INCONVENIENTES
<i>Capsulin®</i>			
<i>Eligen®</i>			
<i>Tregopil®</i>			
<i>GIPET 1®</i>			
<i>ORMD-0801®</i>	Oral	<ul style="list-style-type: none"> - Fácil uso.. - Similar al funcionamiento fisiológico. - Sakloetsakun et al: combinación de insulina con chitosan mediante SNEEDDS incrementa la concentración de insulina. - Disminuyen glucemia (sobre todo los que se basan en moléculas de insulina compactadas con pequeñas agujas que se inyectan en el estómago). 	<ul style="list-style-type: none"> - Degradación por enzimas proteolíticas (aunque hay nuevas formas con inhibidores de proteasa y moléculas que incrementan la absorción). - Baja permeabilidad de la membrana intestinal (gran tamaño molecular e hidrofobia de la insulina). - Pobre biodisponibilidad.

SNEEDDS Polímeros multifuncionales y la administración de fármacos auto-nanoemulsionantes:

Tabla 17 D.

MODELO	VÍA	VENTAJAS	INCONVENIENTES
<i>Oral-lyn®</i>			
<i>Recosulin®</i>			
<i>Midaform®</i>	Bucal	<ul style="list-style-type: none"> - Evita la degradación gastrointestinal y poca actividad proteolítica. - Área de absorción amplia y bien vascularizada. - Buena permeabilidad. - <i>Oral-lyn®</i> inicio de acción rápido y reducción del tiempo hasta alcanzar el pico de concentración máxima. 	- <i>Oral-lyn®</i> baja biodisponibilidad.

Tabla 17 E.

MODELO	VÍA	VENTAJAS	INCONVENIENTES
<i>MIP 2007C®</i>			
<i>DiaPort®</i>	Intraperitoneal	<ul style="list-style-type: none"> - Mayor similitud a lo fisiológico (alta concentración a nivel portal, mucho menor a nivel periférico). - Seguro y eficaz. - <i>DiaPort®</i> mayor TIR y una media de glucosa inferior. 	<ul style="list-style-type: none"> - Intervención quirúrgica para su implantación. - Infecciones peritoneales, subcutáneas. - Riesgo de obstrucción de la cánula. - Altos costes. - Trombosis de la vena porta.

TIR: Tiempo en rango.

Tabla 17 F.

MODELO	VÍA	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Chen et al	Transdérmica	<ul style="list-style-type: none"> - Elimina problemas de las agujas y las inyecciones. - Amplia superficie. - Disminuye la glucosa y aumenta la absorción en estudios con ratones. 	<ul style="list-style-type: none"> - Desconocen efectos a largo plazo y su seguridad. - Heridas en la piel, quemaduras, ampollas, dolor, irritación, molestias. - Baja permeabilidad (detenida por el estrato córneo de la piel).

Según la información recogida en el Boletín oficial del estado y en la página del Ministerio de Sanidad, se encuentran financiadas por la Seguridad Social ⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾:

MCG retrospectivo: *iPro2®* (Medtronic), MCG-TR: *FreeStyleLibre®* (Abbott), *Guardian Connect Enlite-Guardian Link®*, *Enlite-Guardian 2-3 Link®* (Medtronic), *Dexcom G5/G6®* (Dexcom), MFG: *FreeStyleLibre®* (Abbott) y MCG implantable: *Eversense XL®* ⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾.

Estos dispositivos se retirarán ante: falta de adherencia a las recomendaciones, falta de consecución de los objetivos esperados tras un periodo de 6 meses o a lo largo del seguimiento o falta de motivación o limitación funcional adquirida que impida el manejo adecuado de la tecnología a lo largo del seguimiento ⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾.

ISCI financiadas en España (desde 2004): *MiniMed 670G* y *780G®*, *Tandem t:Slim X2®* y *Accu-Chek Insight®* ⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾.

Se retirarían ante: falta de cumplimiento de indicaciones terapéuticas o insatisfacción del paciente / pérdida de calidad de vida ⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾.

Según la Sociedad española de diabetes, se encuentran financiados en España los siguientes sistemas de asistencia cerrada: *MiniMed 670G Medtronic®*, *MiniMed 780G Medtronic®*, *Tandem t:Slim X2®* Y *Accu-Chek Insight Roche®* ⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾.

Se retirarán cuando no se alcancen los objetivos de control esperados, no se cumplan los criterios de adherencia establecidos por el equipo de diabetes, o por problemas de seguridad clínica derivados de un manejo no óptimo de la tecnología que no se resuelven tras refuerzo educativo específico ⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾.

Según la información recogida en el Boletín oficial de Aragón y en sus planes de atención integral a personas con diabetes mellitus, puede encontrarse que el Sistema de Salud de Aragón tiene financiado ⁽⁵⁹⁻⁶²⁾:

MCG-TRE: *Dexcom G6®*, *Guardian 3®* y MFG: *FreeStyle libre®* ⁽⁵⁹⁻⁶²⁾.

SAPT: *Accu-check insight®* con el sensor *Dexcom G6®*, *Paradigm®* con el sensor *MiniLink®*, *Minimed 670®* o *640®* con el sensor *Guardian 3®*, *Tandem t:Slim X2®* con el sensor *Dexcom G6®* Y *mylife Ypsopump®* ⁽⁵⁹⁻⁶²⁾.

El manejo de esta patología ha variado enormemente a lo largo de la historia gracias. Hoy día contamos con nuevas herramientas tecnológicas como los MCG, ISCI y CLS, que han facilitado la gestión de la diabetes, repercutiendo positivamente en los parámetros glucémicos (HbA1c, TIR, tiempo en hiper e hipoglucemia,

...), y en su calidad de vida. Es muy importante adaptar el tipo de dispositivo a las necesidades y características del paciente para poder obtener los mejores resultados.

La pandemia por SARS-Cov-2 ha acelerado la integración de la telemedicina en los servicios clínicos. A raíz de esta situación han surgido nuevas vías para comunicarse con los pacientes, analizar los resultados de las mediciones, asesorarlos, ...etc.

A pesar de estos avances, los pacientes diabéticos siguen encontrándose con múltiples barreras y limitaciones en su día a día, por lo que se estudian nuevas vías y medios para facilitar el manejo y nuevos dispositivos que aporten ventajas más favorables para los pacientes. Se espera que, con el devenir de los años, sigan sucediéndose nuevas variaciones y cambios en las opciones terapéuticas que vayan acercándose más al páncreas artificial, ya sea mediante elementos electrónicos o biológicos.

Algunas limitaciones de este trabajo a nivel metodológico han sido problemas con la recopilación de los artículos pues se ha empleado como base de datos principalmente PubMed, ciertos datos que han sido autoinformados por la propia autora, acotarse al estrato pediátrico, versar solo sobre el tratamiento tecnológico (omitiendo el biológico), se ha accedido principalmente a información de los sistemas públicos (la cual puede variar en los servicios privados), atribuibles al investigador y problemas relacionados al acceso de la información sobre la financiación de los dispositivos a nivel nacional como autonómico.

Sin embargo, este estudio presenta diversas fortalezas como información actualizada respecto al tema tratado, ejemplos claros sobre los dispositivos disponibles en el territorio nacional y autonómico y las principales ventajas e inconvenientes de las distintas herramientas, facilitando la elección por parte del paciente y del facultativo.

9. CONCLUSIONES

- Los nuevos sensores de monitorización de la glucosa han permitido mejorar los valores de la hemoglobina glicosilada, el tiempo en rango y la calidad de vida de los propios pacientes, gracias a sus nuevas características (interconectibilidad, precisión y comodidad).
- La medición de la glucemia en el líquido intersticial sigue siendo el medio más empleado por su accesibilidad y características homogéneas y similares a las sanguíneas. Sin embargo, todavía tienen limitaciones como son: necesidad de un recambio diario, coste económico y necesidad de intervención quirúrgica en algunos casos.
- Se han investigado otros posibles fluidos para realizar las mediciones de glucosa (lágrimas, saliva, sudor, orina y sangre). A pesar de la facilidad de su abordaje, siguen presentando diversos problemas entre los que se encuentran la estabilidad de las muestras y la desigual concentración de glucosa.
- Los nuevos dispositivos de administración de insulina permiten controles más precisos, incremento de la adherencia al tratamiento y mayor comodidad y optimización de la tecnología. Sin embargo, no se logra similar perfil glucémico entre los modelos y pueden presentarse efectos secundarios como es el caso de la infección local.
- Se han investigado otras posibles vías para la administración de insulina (inhalada, intranasal, oral, bucal, intraperitoneal y transdérmica). Aunque son administraciones más sencillas y con mayor superficie de absorción, todavía hay limitaciones en su uso derivadas de la degradación enzimática de la hormona y otras cuestiones relacionadas con la permeabilidad no resueltas hasta el momento.
- Las nuevas herramientas han determinado un incremento en la formación y las responsabilidades de los facultativos. A pesar de ello, esta tecnología facilita el control de la diabetes y reduce costes económicos.

- Los nuevos canales comunicativos posibilitan una atención más cercana, continua e individualizada aunque siguen presentando barreras ya que el acceso por parte de los pacientes sigue siendo heterogéneo y algunos de ellos refieren dificultades en su aprendizaje.

10. CASO CLÍNICO (Anexos 4-8):

Mujer de 24 años con diabetes mellitus tipo 1 de más de 20 años de evolución. Revisando su historia se observa que en el momento de su diagnóstico presentaba una glucemia de 687 mg/dL y una HbA1c de 8,2% y antes de ofrecerle los nuevos dispositivos tecnológicos presentaba una hemoglobina glicosilada de 7,8%. Acude hoy a consulta de su endocrino para revisión y valora evaluación y control.

Informe AGP

4 mayo 2022 - 17 mayo 2022 (14 Días)

ESTADÍSTICA Y OBJETIVOS DE GLUCOSA	
4 mayo 2022 - 17 mayo 2022	14 Días
El sensor de tiempo está % activo	91%
Rangos y objetivos para Diabetes tipo 1 o tipo 2	
Rangos de glucosa	Objetivos % de lecturas (Hora/Día)
Rango objetivo 70-180 mg/dL	Mayor que 70% (16h 48min)
Por debajo 70 mg/dL	Menor que 4% (58min)
Por debajo 54 mg/dL	Menor que 1% (14min)
Por encima 180 mg/dL	Menor que 25% (6h)
Por encima 250 mg/dL	Menor que 5% (1h 12min)
Cada 5% de aumento en el tiempo en el rango (70-180 mg/dL) es clínicamente beneficioso.	
Glucosa promedio	161 mg/dL
Indicador de gestión de glucosa (GMI)	7,2% o 55 mmol/mol
Variabilidad de la glucosa	40,1%
Definido como porcentaje de coeficiente de variación (%CV); objetivo ≤36%	

LibreView

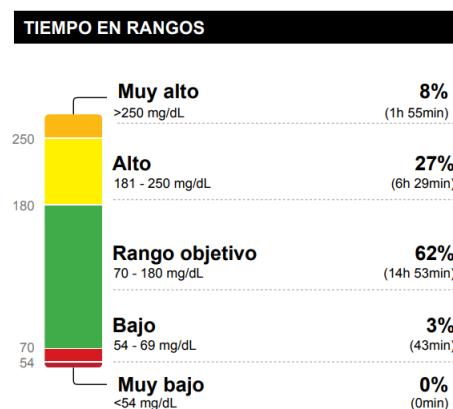


Figura 24. Informe A PGA.

PERFIL DE GLUCOSA AMBULATORIO (AGP)

AGP es un resumen de valores de glucosa del período de informe, con mediana (50 %) y otros percentiles mostrados como si ocurriesen en un solo día.

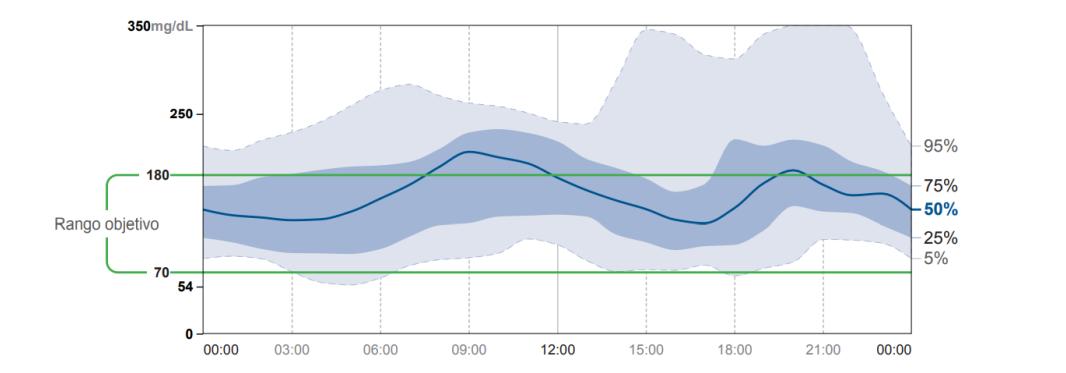


Figura 25. Informe B PGA.

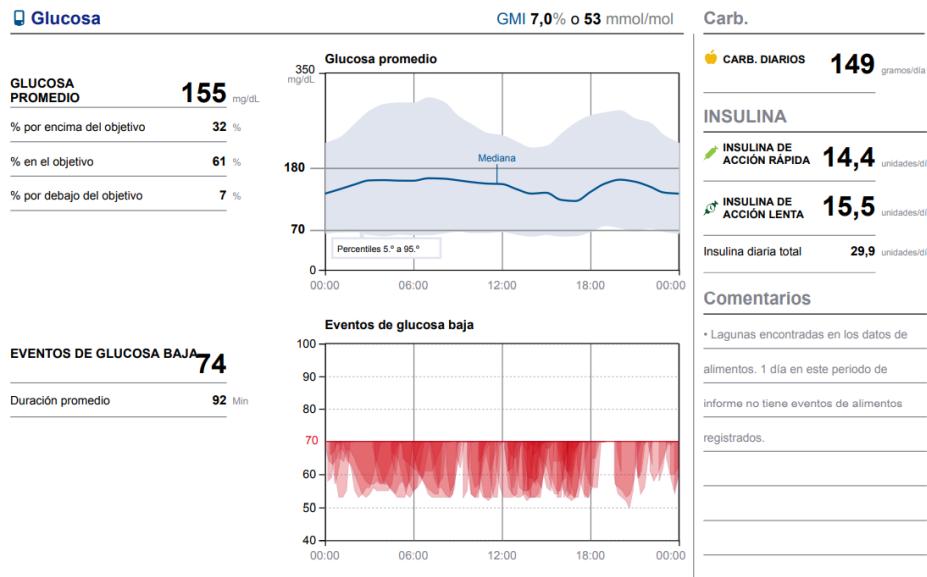


Figura 26. Informe C PGA.

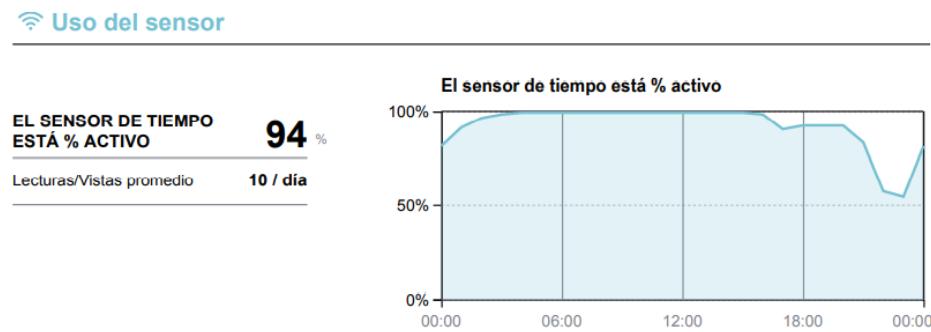


Figura 27. Informe D PGA.

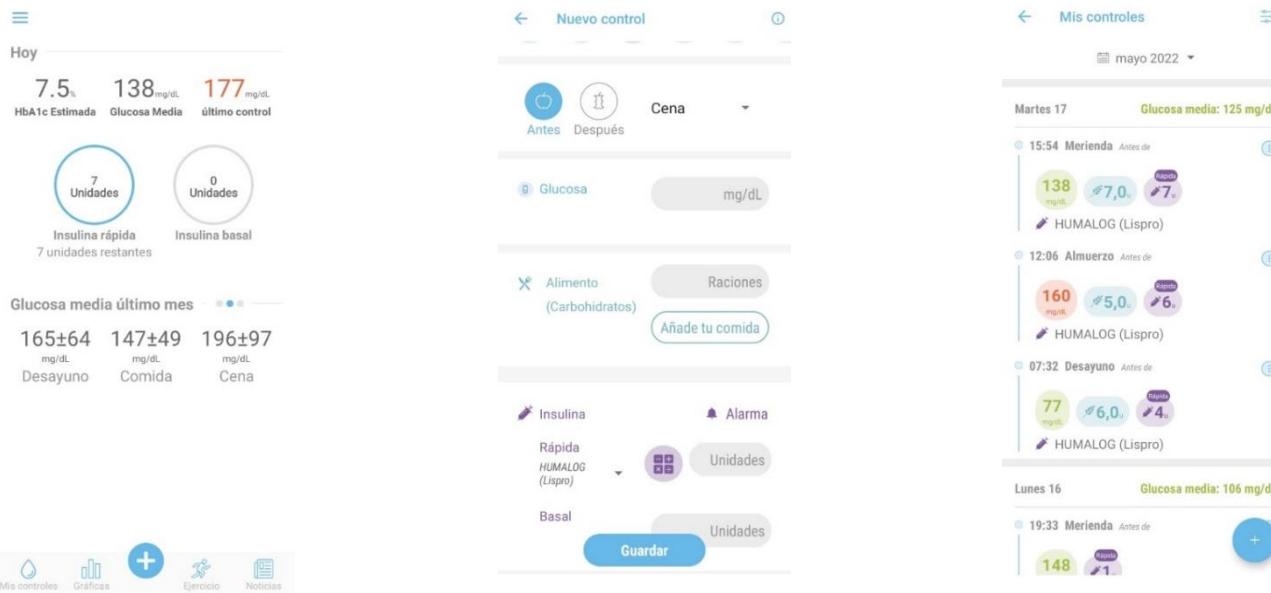


Figura 28. Imágenes de SocialDiabetes®.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Diabetes [Internet]. Who.int. 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
2. Rubio-Cabezas Ó, Argente J. Diabetes mellitus: formas de presentación clínica y diagnóstico diferencial de la hiperglucemia en la infancia y adolescencia. *An Pediatr*. 2012 Nov;77(5): 344.e1-344.e16
3. IDF Diabetes Atlas 10th edición; Disponible en: www.diabetesatlas.org
4. La diabetes en España y en el mundo, en datos y gráficos. Disponible en: <https://www.epdata.es/datos/diabetes-espana-datos-graficos/472>
5. Saberzadeh-Ardestani B, Karamzadeh R, Basiri M, Hajizadeh-Saffar E, Farhadi A, Shapiro A et al. Type 1 diabetes mellitus: Cellular and molecular pathophysiology at a glance. *Cell J*. 2018;20(3):294–301.
6. Dos Santos JP, de Menezes-Cardoso L, dos Santos ME, Palmeira I. Diabetes mellitus in Brazil: risk factors, classification and complications. *Int J Med Rev Case Rep*. 2019; 3(11): 744-747
7. Serra E, Guanyabens E, Aguilera E. Diagnóstico y manejo del paciente adulto con diabetes tipo1A al inicio de la enfermedad. *Av en Diabetol*. 2013 Mar ;29(2):36–43.
8. González-Bosquet L. Características, diagnóstico y tratamiento de la diabetes. Elsevier. 2001;20(7):72-80.
9. Galindo RJ, Aleppo G. Continuous glucose monitoring: The achievement of 100 years of innovation in diabetes technology. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Dec ;170: 2-8.
10. Olczuk D, Priefer R. A history of continuous glucose monitors (CGMs) in self-monitoring of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2018 Apr 1;12(2):181–7.
11. Menéndez-Torre E. Monitorización de la glucemia en la diabetes. Perspectiva histórica y evolución tecnológica. *Av en Diabetol*. 2010 Abr;26(S1):1-4.
12. Dovc K, Battelino T. Evolution of Diabetes Technology. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020 Mar 1;49(1):1–18.
13. Sherr JL, Tauschmann M, Battelino T, de Bock M, Forlenza G, Roman R et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes technologies. 2018 Oct;19(17):302-325.
14. Beck RW, Bergenstal RM, Laffel LM, Pickup JC. Advances in technology for management of type 1 diabetes. *Lancet*. 2019 Oct 5;394(10205):1265–73.
15. Skyler JS. Continuous glucose monitoring: An overview of its development. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11(SUPPL.1)S5-10.
16. Didyuk O, Econom N, Guarida A, Livingston K, Klueh U. Continuous Glucose Monitoring Devices: Past, Present, and Future Focus on the History and Evolution of Technological Innovation. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;15(3):676-683.
17. Lee I, Loew N, Tsugawa W, Ikebukuro K, Sode K. Development of a third-generation glucose sensor based on the open circuit potential for continuous glucose monitoring. *Biosens Bioelectron*. 2019 Jan 15;124–125:216–23.
18. Lee I, Probst D, Klonoff D, Sode K. Continuous glucose monitoring systems - Current status and future perspectives of the flagship technologies in biosensor research -. *Biosens Bioelectron*. 2021 Jun 1;181:1-16.
19. Shah VN, Shah RB, Manhar P, Maahs DM. Insulin delivery methods: Past, present and future. *Int J Pharm Investigig*. 2016 Jan;6(1):1-9.
20. Kesavadev J, Saboo B, Krishna MB, Krishnan G. Evolution of Insulin Delivery Devices: From Syringes, Pens,

- and Pumps to DIY Artificial Pancreas. *Diabetes Ther.* 2020 Jun; 11(6):1251-1269.
21. Brink SJ. Insulin Past, Present, and Future: 100 Years from Leonard Thompson. *2022; 3(1):117-158.*
 22. Apablaza P, Soto N, Román R, Codner E. Nuevas tecnologías en diabetes. *RMCLC.* 2016;27(2):213–26.
 23. Cheng R, Taleb N, Stainforth-Dubois M, Rabasa-Lhoret R. The promising future of insulin therapy in diabetes mellitus. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2021;320(5):E886–90.
 24. Cernea S, Raz I. Insulin Therapy: Future Perspectives. *Am J Ther.* 2020;27(1):E121–32.
 25. Coronel-Reinoso MJ, Córdova-Molina CJ, Delgado-López MF, Sánchez-Pontón WE. *Educación Terapéutica sobre Diabetes Mellitus: Pilar Esencial del Tratamiento.* Recimundo. 2019;3(1):38–57.
 26. Hirsch IB. Professional flash continuous glucose monitoring as a supplement to A1C in primary care. *Postgrad Med.* 2017;129(8):781–90.
 27. Palomares-Ortega R, Acosta-Delgado D, Aguilar-Diosdado M, Cózar-León MV, Alhambra-Expósito R, Calle-Castro M et al. Guía de supervivencia para las personas con diabetes y sus cuidadores. [Internet]. Sevilla: Sociedad Andaluza de Endocrinología, Diabetes y Nutrición (Grupo Diabetes); 2021 [actualizada sep 2021; acceso 22 mayo 2022]. Disponible en: https://guiapacientes.saedyn.es/pdfs/Conocer_mas_sobre_monitorizacion_continua_de_glucosa.pdf
 28. Barrio R, Andia V, Vázquez F, Salgado Y, Jansa M, Galindo M et al. Guía de Educación terapéutica al inicio de tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI). *2012;56:13-32.*
 29. Czupryniak L, Dzida G, Fichna P, Jarosz-Chobot P, Gumprecht J, Klupa T et al. Ambulatory Glucose Profile (AGP) Report in Daily Care of Patients with Diabetes: Practical Tips and Recommendations. *Diabetes Ther.* 2022;13(4):811–21.
 30. Klonoff DC, Ahn D, Drincic A. Continuous glucose monitoring: A review of the technology and clinical use. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;133:178–92.
 31. Joseph JI. Review of the Long-Term Implantable Senseonics Continuous Glucose Monitoring System and Other Continuous Glucose Monitoring Systems. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;15(1):167–73.
 32. Didyuk O, Econom N, Guardia A, Livingston K, Klueh U. Continuous Glucose Monitoring Devices: Past, Present, and Future Focus on the History and Evolution of Technological Innovation. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;15(3):676–83.
 33. Cowart K. A Review of the First Long-term Implantable Continuous Glucose Monitoring System Available in the United States. *J Diabetes Sci Technol.* 2019;15(1):160–6.
 34. Deiss D, Szadkowska A, Gordon D, Mallipedhi A, Shütz-Fuhrmann I, Aguilera E et al. Clinical Practice Recommendations on the Routine Use of Eversense, the First Long-Term Implantable Continuous Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21(5):254–64.
 35. Bamgboje D, Christoulakis I, Smanis I, Chavan G, Shah R, Malekzadeh M et al. Continuous non-invasive glucose monitoring via contact lenses: Current approaches and future perspectives. *Biosensors.* 2021 Jun;11(6):1-12.
 36. González de Buitrago-Amigo J, González-García A, Díaz-Fernández P, Fernández-Llamas M, Tejado-Bravo ML, de Nicolás-Jiménez JM et al. Impacto de faster aspart sobre el control glucémico en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 en tratamiento con un sistema integrado. *An Pediatría.* 2021;95(5):321–9.
 37. Fuchs J, Hovorka R. Closed-loop control in insulin pumps for type-1 diabetes mellitus: safety and efficacy. *Expert Rev Med Devices.* 2020;17(7):707–20.
 38. Boughton CK, Hovorka R. Is an artificial pancreas (closed-loop system) for Type 1 diabetes effective?

- Diabet Med. 2019;36(3):279–86.
39. Barrio-Castellanos R. Advances in the treatment of pediatric type 1 diabetes. An Pediatr. 2021;94(2):65–7.
 40. Beato-Víbora PI, Alonso-Carril N, Bahillo-Currieses MP, Bondia-Company J, Chico-Ballesteros A, Cuesta-Hernández M et al. Sistemas de asa cerrada [monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Diabetes; 2021 [consultado 19 Ene 2022]. Disponible en: [Guía de Sistemas de Asa Cerrada - SED \(sediabetes.org\)](http://Guía de Sistemas de Asa Cerrada - SED (sediabetes.org)).
 41. Heinemann L, Waldenmaier D, Kulzer B, Ziegler R, Ginsberg B, Freckmann G. Patch Pumps: Are They All the Same? J Diabetes Sci Technol. 2019;13(1):34–40.
 42. Diabetes Care. Introduction : Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. Diabetes Care. 2019;42(S1): S1-S2.
 43. Boughton CK, Hovorka R. New closed-loop insulin systems. Diabetologia. 2021;64(5):1007–15.
 44. Wenzel J. Insulin pump therapy. JEMS. 2015;40(9):40–3.
 45. Giménez M, Díaz-Soto G, Andía V, Rúiz-de Adana MS, García-Cuartero B, Rigla M et al. Documento de consenso SED-SEEP sobre el uso de la monitorización continua de la glucosa en España. Elsevier. 2018; 65(S1):24-28.
 46. Edge J, Acerini C, Campbell F, Hamilton-Shield J, Moudiotis C, Rahman S et al. An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes. Arch Dis Child. 2017;102(6):543–9.
 47. Wood A, O'Neal D, Furley J, Ekinci EI. Continuous glucose monitoring: a review of the evidence, opportunities for future use and ongoing challenges. Internal Medicine Journal. 2018;48(5):499-508.
 48. Kerr D, Axelrod C, Hoppe C, Klonoff DC. Diabetes and technology in 2030: a utopian or dystopian future?. Diabet Med. 2018 Abr;35(4):498-503.
 49. Nimri R, Battelino T, Laffel LM, Slover RH, Schatz D, Weinzimer SA, et al. Insulin dose optimization using an automated artificial intelligence-based decision support system in youths with type 1 diabetes. Nat Med. 2020;26(9):1380–4.
 50. Jeronimo-Dos Santos T, Costa-Rodrigues T, Puñales M, Arrais RF, Kopacek C. Newest Diabetes-Related Technologies for Pediatric Type 1 Diabetes and Its Impact on Routine Care: a Narrative Synthesis of the Literature. Curr Pediatr Rep. 2021;9(4):142–53.
 51. Fleming GA, Petrie JR, Bergenstal RM, Holl RW, Peters AL, Heinemann L. Aplicaciones de la tecnología digital para la diabetes : beneficios , retos y recomendaciones Documento de consenso de la European Association for the Study of Diabetes (EASD) y el Grupo de Trabajo de Tecnologías para la Diabetes de la American Diabetes. 2020;5–23.
 52. Ruiz-De Adana MS, Alhambra-Expósito MR, Muñoz-Garach A, González-Molero I, Colomo N, Torres-Barea I et al. Randomized study to evaluate the impact of telemedicine care in patients with type 1 diabetes with multiple doses of insulin and suboptimal HbA1c in Andalusia (Spain): PLATEDIAN study. Diabetes Care. 2020;43(2):337–42.
 53. Forlenza GP, Li Z, Buckingham BA, Pinsker JE, Cengiz E, Wadwa RP et al. Predictive low-glucose suspend reduces hypoglycemia in adults, adolescents, and children with type 1 diabetes in an at-home randomized crossover study: Results of the PROLOG trial. Diabetes Care. 2018;41(10):2155–61.
 54. Kanapka LG, Wadwa RP, Breton MD, Ruedy KJ, Ekhlaspour L, Forlenza GP, et al. Extended Use of the Control-IQ Closed-Loop Control System in Children With Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2021;44(2):473–8.

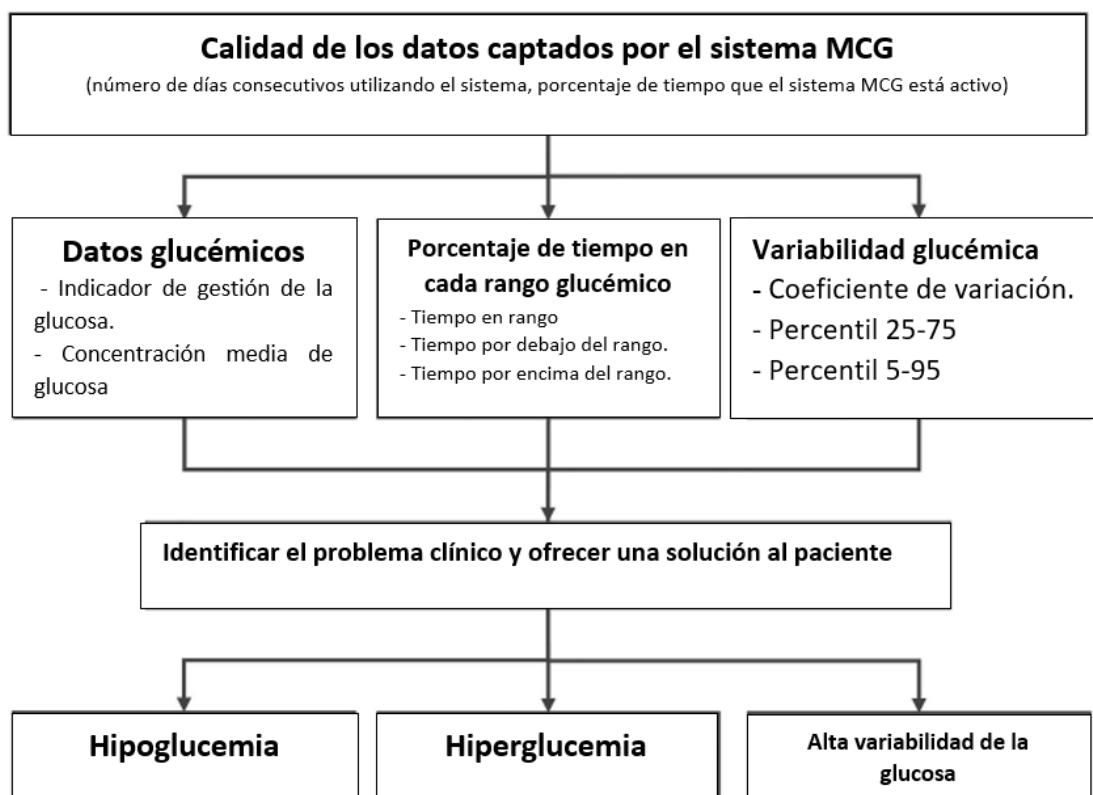
55. Gomez-Peralta F, Abreu C, Gomez-Rodriguez S, Cruz-Bravo M, María-Sanchez C, Poza G, et al. Efficacy of Insulclock in Patients with Poorly Controlled Type 1 Diabetes Mellitus: A Pilot, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Technol Ther.* 2020;22(9):686–90.
56. Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se estable la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. Boletín Oficial del Estado-A-2006-16212
57. Antón-Miguel MA, Corcóstegui-Santiago B, Cortazar-Galarza A, Gallego-Saiz P, Gatzambide-Sáenz S, Guillén-Cañas V et al. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Mellitus Tipo 1. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. San Sebastián. 2012:81-96.
58. Ministerio de Sanidad y Consumo. Ministerio De Sanidad Y Consumo. Boletín Oficial del Estado. (2004). Disponible en:<https://www.boe.es/boe/dias/2004/03/19/pdfs/A12216-12217.pdf>.
59. Gobierno de Aragón. Dirección General de Asistencia Sanitaria. Plan de Atención Integral a Personas con Diabetes Mellitus en Aragón [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.aragon.es/documents/20127/47430881/Plan+atención+integral+diabetes+mellitus+aragon+2021.pdf/98118fb1-072b-ccf1-0b58-fa61b738208e?t=1621334402172>
60. Contratación para la apertura de la documentación relativa a los criterios sujetos a valoración posterior (sobre 3) del contrato de suministros de equipo de sets, sensores y tiras reactivas asociados a bombas de insulina. Acta Mesa 3 PA-16-2020.
61. Adjudicaciones de concursos | InfoPublic [Internet]. Disponible en: https://www.infopublic.net/concursos/?concurso=Adjudicaciones&nombre_ambito%5B0%5D=España+-+Aragón
62. Cgipc - Servicio Aragonés de Salud | El Perfil del Contratante [Internet]. Disponible en: <https://www.elperfildelcontratante.es/organismo/cgipc-servicio-aragones-de-salud>
63. Shang T, Zhang JY, Thomas A, Arnold MA, Vetter BN, Heinemann L, et al. Products for Monitoring Glucose Levels in the Human Body With Noninvasive Optical, Noninvasive Fluid Sampling, or Minimally Invasive Technologies. *J Diabetes Sci Technol.* 2022;16(1):168–214.

12. ANEXOS

VALORES ELEVADOS FALSAMENTE	VALORES DISMINUIDOS FALSAMENTE
Déficit de hierro	Hemólisis
Algunas anemias	Reticulocitosis
Hemoglobinopatías	Post-hemorragia o post-transfusión
Raza: hispana, asiática, afroamericano.	Fármacos: hierro, eritropoyetina, dapsona
	Uremia
	Esplenomegalia

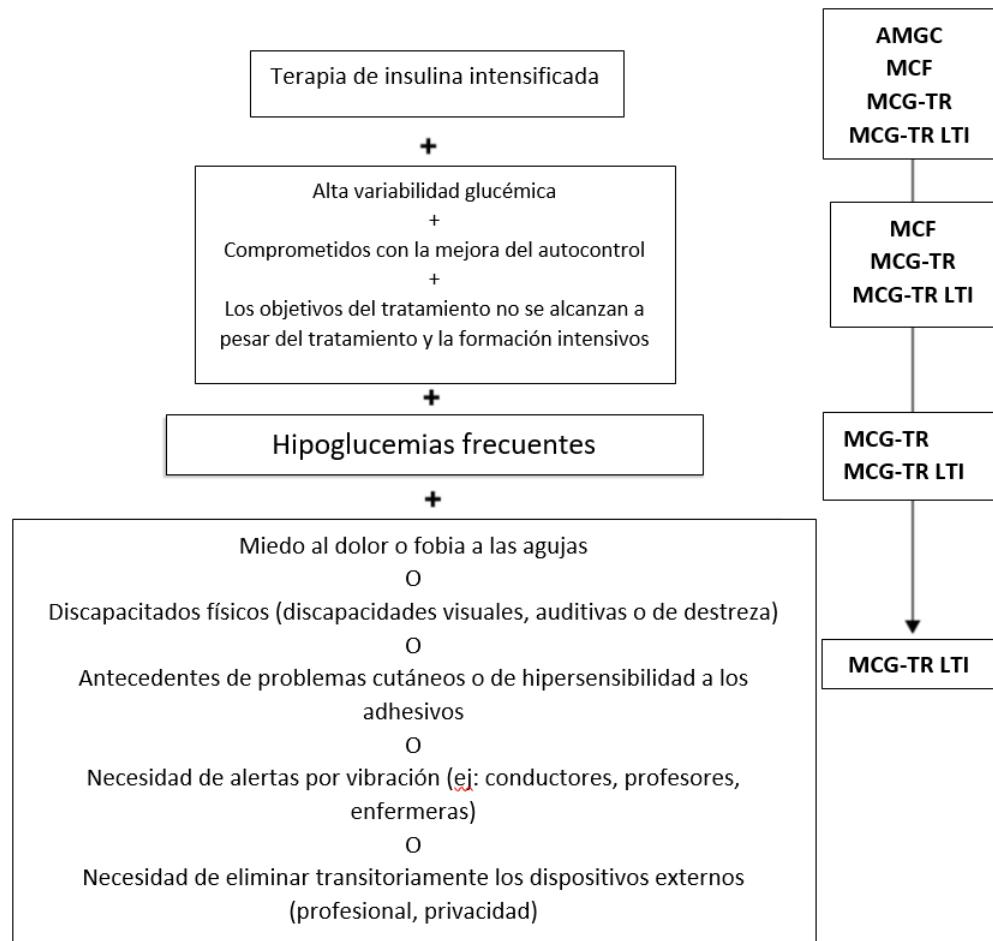
Anexo 1. Valores alterados de la HbA1c.

Fuente: Hirsch IB. 2017 ⁽²⁶⁾.



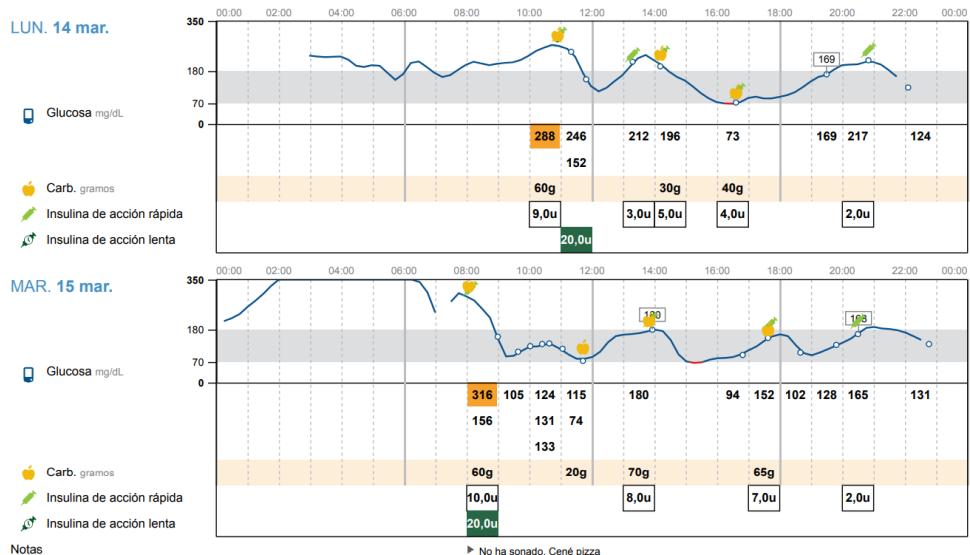
Anexo 2. Algoritmo de interpretación de PGA.

Fuente: Czupryniak L, Dzida G, Fichna P, Jarosz-Chobot P, Gumprecht J, Klupa T, et al. 2022 ⁽²⁹⁾.



Anexo 3. Árbol de decisión para la iniciación de un MCG.

Fuente: Coronel-Reinoso MJ, Córdova-Molina CJ, Delgado-López MF, Sánchez-Pontón WE. 2019 (25).

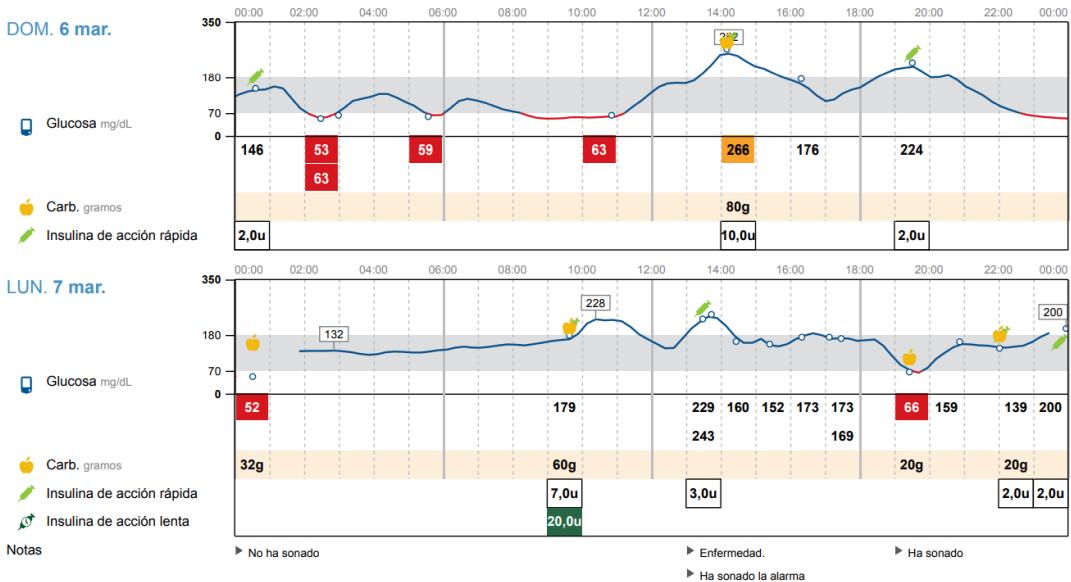


Anexo 4. Informe E PGA.

Registro diario

17 febrero 2022 - 17 mayo 2022 (90 Días)

LibreView



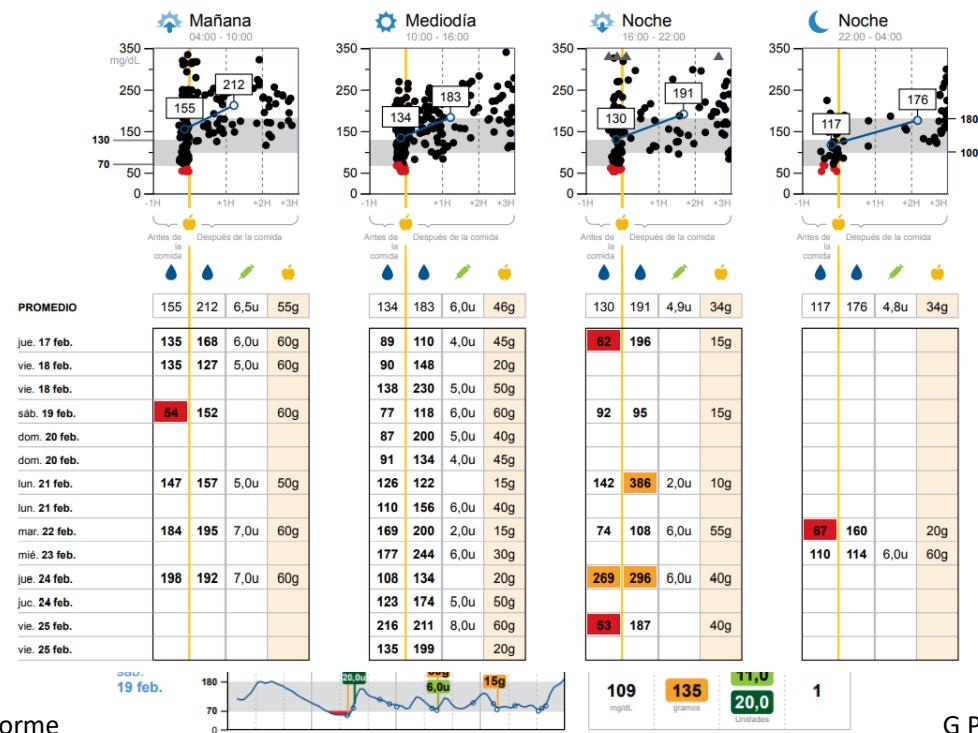
Anexo

Anexo 5. Informe F PGA.

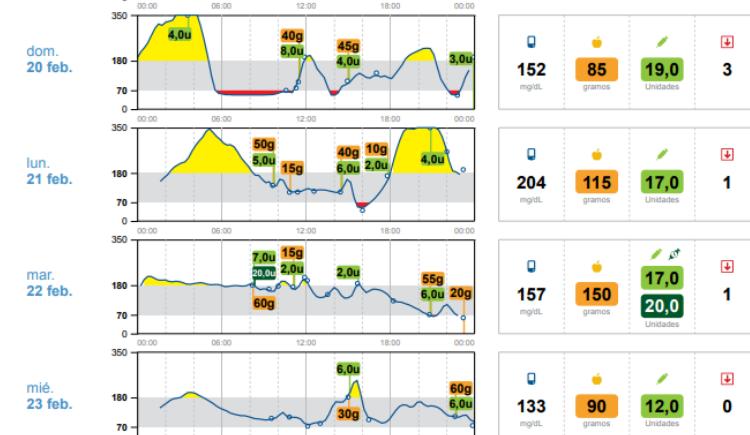
Patrones hora comidas

17 febrero 2022 - 17 mayo 2022 (90 Días)

LibreView



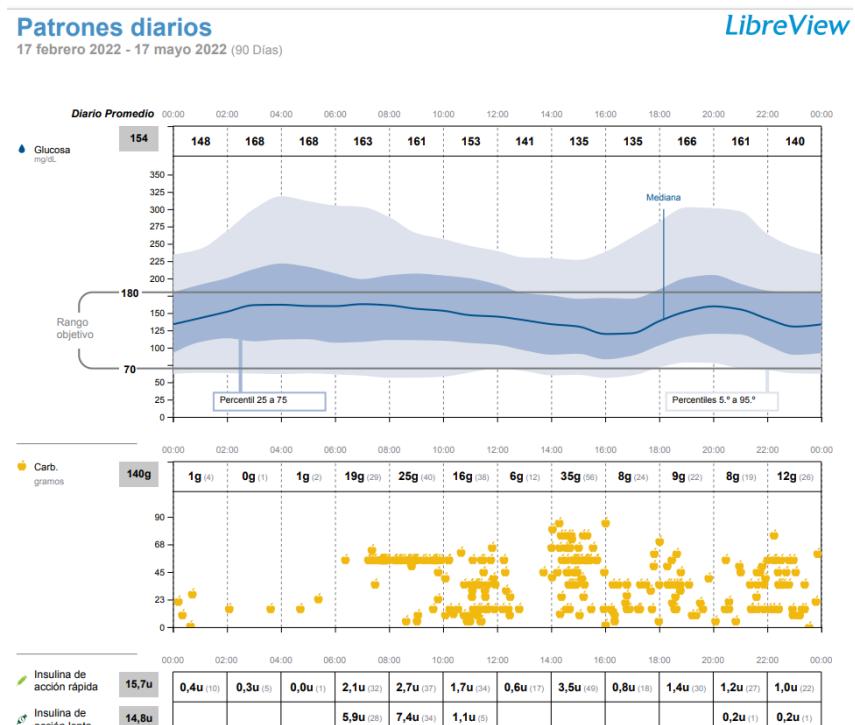
Anexo 6. Informe



G PGA.

Anexo 7. Informe

H PGA.



Anexo 8. Informe I PGA.

Anexo 9. Artículo sobre más innovaciones tecnológicas.

Fuente: Shang T, Zhang JY, Thomas A, Arnold MA, Vetter BN, Heinemann L, et al. 2022⁽⁶³⁾.