

NUEVAS TERAPIAS ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

Sistemas integrados

Integrated systems

Isabel Leiva Gea

Unidad de Endocrinología. Hospital Materno-Infantil Regional de Málaga

Introducción

La diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) supone un riesgo elevado de morbilidad. Este riesgo se ve incrementado cuando el inicio es en edades más precoces, un hecho emergente en el análisis epidemiológico actualizado. Los pacientes que desarrollan DM1 entre los 0 y los 10 años tienen una razón de riesgos instantáneos de 4,11 para la mortalidad por todas las causas, 7,38 para la mortalidad cardiovascular, 3,96 para la mortalidad no cardiovascular, 11,44 para la enfermedad cardiovascular y 30,5 para la enfermedad coronaria. El desarrollo de DM1 antes de los 10 años provoca una pérdida de 17,7 años de vida para las mujeres y 14,2 años de vida para los hombres.

Estos desfavorables resultados de complicaciones a largo plazo en cohortes pediátricas se enfrentan con la incapacidad de conseguir resultados en esta población en variables clásicas como la hemoglobina glucosilada y aún más limitados cuando se analizan objetivos de variables glucométricas recomendados por consensos internacionales.

La introducción de la monitorización de glucosa intersticial ha mejorado objetivos de control en la hipoglucemia y ha puesto de manifiesto la incapacidad para conseguir objetivos de tiempo en rango e hiperglucemia en modalidades de tratamiento con múltiples dosis de insulina o infusores no integrados.

El porcentaje de pacientes que consiguen recomendaciones de objetivos glucométricos de tiempo en rango (70-180 mg/dL) superior al 70%, tiempo en hiperglucemia de nivel 1 (180-250 mg/dL) inferior al 25% o tiempo en hiperglucemia de nivel 2 (superior a 250 mg/dL) inferior al 5% no llega a alcanzar el 30% de los pacientes con DM1 tratados con múltiples dosis de insulina o infusores no integrados.

Los sistemas integrados automatizados han revolucionado estos precarios resultados, consiguiendo romper las brechas existentes relacionadas con la capacitación del cuidador principal y la dificultad para conseguir objetivos intrínsecos en población pediátrica y adolescente.

Un sistema integrado consta de tres componentes: un dispositivo de monitorización de glucosa intersticial, un infusor de insulina subcutáneo y un algoritmo de control. Los actuales sistemas integrados automatizados, además de detener la infusión de insulina en predicción de una hipoglucemia, van a tener la competencia y la autonomía de ir modificando la administración basal de insulina e incluso la de administrar bolos correctores en caso de hiperglucemia. Los sistemas de asa cerrada permiten mantener los niveles de glucosa en valores próximos a la normalidad en un porcentaje de tiempo alto, reduciendo el tiempo en hiperglucemia e hipoglucemia. Numerosos estudios han demostrado la superioridad de los sistemas de asa cerrada frente a los tratamientos convencionales con múltiples dosis de insulina o con infusor de insulina subcutáneo en asa abierta. Estos estudios ponen de manifiesto cómo los sistemas de asa cerrada consiguen, en la gran mayoría de las personas con DM1, alcanzar el objetivo de tiempo en rango entre 70 y 180 mg/dL superior al 70% propuesto por los consensos internacionales. Al tiempo que mejoran los objetivos glucométricos, los sistemas integrados automatizados han demostrado reducir la toma continua de decisiones por parte del paciente y/o cuidadores, y de esta forma reducir la carga de la enfermedad. El uso de estos sistemas se asocia a una mejora en la calidad de vida y en la calidad del sueño de pacientes y cuidadores.

La incorporación de evidencia en variables glucométricas y de resultados comunicados por el paciente hace que diferentes sociedades se hayan posicionado en

relación con la necesaria implementación de esta terapia en pacientes con DM1, como la Asociación Americana de Diabetes, el National Institute for Health and Care Excellence y el Consenso de recomendaciones de expertos en tecnologías aplicadas a la diabetes.

Características de funcionabilidad y configurabilidad de los sistemas comercializados

En España actualmente hay disponibles tres sistemas integrados con características diferenciales que los definen.

El sistema MiniMed™ 780G con SmartGuard, de Medtronic, tiene un infusor 780G, un dispositivo de monitorización de glucosa intersticial Guardian™ 4 y un algoritmo PID con capacidad de autoaprendizaje. El sistema Control IQ consta del infusor Tandem t:slim X2™ de Novalab, el dispositivo de monitorización de glucosa intersticial Dexcom G7® y un algoritmo MPC que no consigue autoaprendizaje. El sistema CamAPS FX consta del infusor YpsoPump, de Ypsomed, un algoritmo de control MPC con autoaprendizaje y como dispositivos de monitorización de glucosa intersticial pueden usarse Free Style Libre 3®, Dexcom G6® y próximamente Dexcom G7®.

Las características diferenciales en funcionamiento y configurabilidad de los tres sistemas se definen en la tabla 1.

Limitaciones y barreras

A pesar de sus fortalezas, es obligado el análisis de las limitaciones y posibles mejoras dependientes de la percepción de los equipos sanitarios, usuarios y cuidadores.

La mayor limitación que tienen el sistema MiniMed 780 y el sistema control IQ es la indicación a la edad de 6-7 años, que deja una población de difícil control huérfana de esta terapia. Existen publicaciones en población de 2 a 6 años, pero sin modificación de la ficha técnica hasta el momento actual.

En cuanto a la usabilidad dependiente del infusor, la mayor limitación recae en el tamaño y en la necesidad de cableado, con demanda por parte de pacientes y cuidadores de infusores parcheados que minimicen el tamaño y eliminen el cableado para mejorar la adherencia. Estos sistemas de infusión parcheados integrados en sistemas automatizados, como el sistema OmniPod®, están comercializados en otros países, en espera de mayor distribución.

Otra limitación de estos sistemas es la dependencia del catéter y su labilidad para la obstrucción, una obstrucción que no es detectada por los sistemas y que sigue necesitando la interpretación indirecta de la hiperglucemia mantenida no resuelta por el sistema in-

tegrado. El riesgo de cetosis no detectada en pacientes y/o cuidadores no capacitados sigue siendo un riesgo que no ha sido modificado desde los infusores iniciales no integrados, y se convierte en un reto de educación adaptada que limita su indicación en determinadas poblaciones de riesgo. Esta limitación podría ser facilitada a través de mensajes de interpretabilidad por parte del sistema que ayudaran a su detección y posterior cambio de catéter.

Otra limitación es que no todos los sistemas integrados permiten el uso libre de insulinas, quedando limitados al uso de insulinas a insulina aspart y lispro, y sólo el sistema CamAPS permite el uso de insulinas ultrarrápidas.

Es destacable la falta de libre interoperabilidad entre infusores y sensores, y, consiguientemente, la limitación en la elegibilidad de los sensores utilizados en cada sistema integrado que condiciona el binomio obligado de sensor e infusor en cada sistema integrado.

Los algoritmos de estos sistemas han conseguido una importante modificación de resultados que contribuyen a la llamada 'cura tecnológica', pero aun así se detectan grupos de pacientes (los menos) que se alejan de la consecución de los objetivos glucométricos y que contribuyen a la necesidad de seguir mejorando los algoritmos con un mayor automatismo y capacidad de aprendizaje. Los clínicos estamos llamados a detectar estos clústeres de pacientes que inspiren la creación de algoritmos individualizados que den respuesta a determinados fenotipos glucométricos. La llamada a un análisis masivo e independiente de datos de estos sistemas es la estrategia que permitiría una mejora continuada al poder correlacionarla con otras variables independientes que nos permitieran identificar los factores limitantes para la consecución de los objetivos glucométricos recomendados (edad en el momento del inicio, pubertad, menstruación, actividades deportivas...).

En los sistemas actuales, y de forma generalizada, el control glucométrico nocturno es superior al diurno. La mayor limitación del control glucométrico diurno se relaciona con la necesidad del recuento de raciones y la hiperglucemia en la primera hora y media postingesta. Empiezan a publicarse sistemas que no requieren este recuento de raciones artesano mejorando el control diurno y la calidad de vida, pero aún no se encuentran comercializados.

En cuanto al paso de modo automático a modo manual (casi siempre obligado por la falta de conectividad con el sensor), la mayoría de los sistemas no incorporan una parada predictiva de hipoglucemia, que sería recomendable que quedase activada como prevención, así como sería recomendable que el modo manual se implementara con los conociemien-

Tabla 1. Características de los sistemas integrados con indicación pediátrica y comercializados en España.

	MiniMed780	Control IQ	CamAPS
MCG	Guardian™ Sensor 4	Dexcom G6® Dexcom G7®	Dexcom G6® FSL3®
ISCI	MiniMed™ 780G	Tandem t Slim X2™	Mylife YpsoPump
Algoritmo de control	PDI lógica difusa Infusora	MPC Infusora	MPC Móvil Android 7
	Edad 7 años DDT 8 U	Edad 6 años DDT 10 U Peso 25 kg	Edad 1 año DDT 5 U Peso 10 kg
ISCI			
Sumergible	2,4 m 30 minutos	0,91 m 30 minutos	1 m 60 minutos
Cartuchos	Recargables	Recargables (min 100 U)	Recargables/precargados
Tipo de insulina	Humalog®, NovoRapid®	Humalog®, NovoRapid®	Humalog®, NovoRapid®, Fiasp®, Lyumjev®
Batería	Pila AA	Recargable (10-15 minutos/día), 5 días al 100%	Pila AAA
Modo manual	Parada predictiva en hipoglucemia	Sin parada predictiva en hipoglucemia	Sin parada predictiva en hipoglucemia
Aplicaciones	Minimed Mobile: alarmas Minimed connect: seguidores	Dexcom App (glucosa) Dexcom follow	Alarmas: SMS Diasend como seguidores CamAPS Companion
Objetivos de glucosa (basal)	100, 110 y 120 mg/dL	112,5-160 mg/dL	Distintos tramos horarios 80-200 mg/dL
Autoaprendizaje	Sí	No	Sí
Administración de dosis basal	Automática	Aumenta o disminuye sobre la programada	Automática
Bolos de autocorrección	Sí	Sí	No
Modos temporales	Objetivo temporal: 150 mg/dL	Modo ejercicio: 140-160 mg/dL Modo sueño: 112,5-120 mg/dL	<i>Easy off</i> <i>Boost</i>
Parámetros configurables	Objetivo <i>Ratio</i> Duración de la insulina activa	Ratio FSI Basal programada	Objetivo <i>Ratio</i> FSI (calculador de bolo)
Duración de la insulina	Configurable: 2-5 horas	No configurable: 5 horas	Configurable (calculador de bolo)
FSI	Calculado automáticamente	Configurable	Calculado automáticamente
<i>Ratio</i>	Configurable	Configurable	Configurable
Bolos manuales modificables	No	Sí	Sí
Bolos de autocorrección	Sí	Sí	No (basal con bolos extendidos)
Bolos extendidos	No	Sí	No
Cómputo de la insulina activa	Bolo	Basal y bolo	Bolo
Salida de modo automático	ISCI detenido > 4 horas 4 horas sin valor del sensor >250 mg/dL durante 3 horas Basal segura 4 horas	>20 minutos sin lecturas del sensor	>30 minutos sin lecturas del sensor

FSI: factor de sensibilidad a la insulina; ISCI: infusor de insulina subcutáneo; MCG: monitorización de glucosa intersticial; m: metro.

tos derivados del modo automático en el resto de las configuraciones.

Actualmente, los sistemas integrados requieren para la administración de bolos o modificación de parámetros configurables la interacción manual con el infusor o con el móvil que aloja el algoritmo. Los pacientes y cuidadores demandan la posibilidad de un control remoto que dé respuesta a situaciones de control en el entorno escolar y/o situaciones especiales (competiciones, exámenes, deportes de riesgo...). Esta funcionalidad no la contemplan actualmente los sistemas comercializados.

Estas limitaciones descritas y modificaciones propuestas no enturbian la revolución que ha generado esta terapia y el cambio de paradigma en resultados en salud en población pediátrica y adulta afecta de DM1.

El coste directo de estos dispositivos es la mayor barrera reconocida que limita la incorporación de esta prestación a los sistemas de salud impidiendo el acceso equitativo. La necesidad de una planificación que contemple dar respuesta con esta terapia de forma equitativa a la población con DM1 ha de ser una prioridad para nuestros sistemas sanitarios.

Limitar esta terapia a poblaciones con DM1 que no consiguen resultados glucométricos estaría dejando de contemplar la imponente carga de enfermedad que conllevan las terapias no automatizadas para conseguir resultados, generando diferencias en calidad de vida, así como claudicación de pacientes y cuidadores según la terapia empleada.

Bibliografía

1. Abraham MB, De Bock M, Smith GJ, Dart J, Fairchild JM, King BR, et al. Effect of a hybrid closed-loop system on glycemic and psychosocial outcomes in children and adolescents with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2021; 175: 1227.
2. Alwan H, Wilinska ME, Ruan Y, Da Silva J, Hovorka R. Real-world evidence analysis of a hybrid closed-loop system. *J Diabetes Sci Technol* 2023; [Online ahead of print].
3. Ang GY. Age of onset of diabetes and all-cause mortality. *World J Diabetes* 2020; 11: 95-9.
4. Arrieta A, Battelino T, Scaramuzza AE, Da Silva J, Castañeda J, Cordero TL, et al. Comparison of MiniMed 780G system performance in users aged younger and older than 15 years: evidence from 12870 real-world users. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 1370-9.
5. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019; 42: 1593-603.
6. Beato-Víbora PI, Ambrojo-López A, Fernández-Bueso M, Gil-Poch E, Javier Arroyo-Díez F. Long-term outcomes of an advanced hybrid closed-loop system: a focus on different subpopulations. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 191: 110052.
7. Beato-Víbora PI, Chico A, Moreno-Fernandez J, Bellido-Castañeda V, Nattero-Chávez L, Picón-César MJ, et al. A multicenter prospective evaluation of the benefits of two advanced hybrid closed-loop systems in glucose control and patient-reported outcomes in a real-world setting. *Diabetes Care* 2024; 47: 216-24: dc231355.
8. Beato-Víbora PI, Gallego-Gamero F, Ambrojo-López A, Gil-Poch E, Martín-Romo I, Arroyo-Díez FJ. Rapid Improvement in time in range after the implementation of an advanced hybrid closed-loop system in adolescents and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23: 609-15.
9. Cardona-Hernandez R, Schwandt A, Alkandari H, Bratke H, Chobot A, Coles N, et al. Glycemic outcome associated with insulin pump and glucose sensor use in children and adolescents with type 1 diabetes. Data From the International Pediatric Registry SWEET. *Diabetes Care* 2021; 44: 1176-84.
10. Carr ALJ, Inshaw JRJ, Flaxman CS, Leete P, Wyatt RC, Russell LA, et al. Circulating C-peptide levels in living children and young people and pancreatic β -cell loss in pancreas donors across type 1 diabetes disease duration. *Diabetes* 2022; 71: 1591-6.
11. Castañeda J, Mathieu C, Aanstoot HJ, Arrieta A, Da Silva J, Shin J, et al. Predictors of time in target glucose range in real-world users of the MiniMed 780G system. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 2212-21.
12. Commissariat PV, Whitehouse AL, Hilliard ME, Miller KM, Harrington KR, Levy W, et al. sources and valence of information impacting parents' decisions to use diabetes technologies in young children <8 years old with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2020; 22: 697-700.
13. De Bock M, Codner E, Craig ME, Huynh T, Mahs DM, Mahmud FH, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: glycemic targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young people with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2022; 23: 1270-6.

14. Dovic K, Boughton C, Tauschmann M, Thabit H, Bally L, Allen JM, et al. Young children have higher variability of insulin requirements: observations during hybrid closed-loop insulin delivery. *Diabetes Care* 2019; 42: 1344-7.
15. Ebekozien O, Mungmode A, Sanchez J, Rompicherla S, Demeterco-Berggren C, Weinstock RS, et al. Longitudinal trends in glycemic outcomes and technology use for over 48,000 people with type 1 diabetes (2016-2022) from the T1D Exchange Quality Improvement Collaborative. *Diabetes Technol Ther* 2023; 25: 765-73.
16. Ekhlaspour L, Forlenza GP, Chernavsky D, Mahs DM, Wadwa RP, Deboer MD, et al. Closed loop control in adolescents and children during winter sports: use of the tandem control-IQ AP system. *Pediatr Diabetes* 2019; 20: 759-68.
17. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 6. Glycemic targets: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023; 46 (Suppl 1): S97-110.
18. Foster NC, Beck RW, Miller KM, Clements MA, Rickels MR, DiMeglio LA, et al. State of type 1 diabetes management and outcomes from the t1d exchange in 2016-2018. *Diabetes Technol Ther* 2019; 21: 66-72.
19. Hao W, Gitelman S, DiMeglio LA, Boulware D, Greenbaum CJ; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Fall in C-peptide during first 4 years from diagnosis of type 1 diabetes: variable relation to age, HbA1c, and insulin dose. *Diabetes Care* 2016; 39: 1664-70.
20. Jacobsen LM, Sherr JL, Considine E, Chen A, Peeling SM, Hulsmans M, et al. Utility and precision evidence of technology in the treatment of type 1 diabetes: a systematic review. *Commun Med* 2023; 3: 132.
21. Jendle J, Buompiensiere MI, Holm AL, de Portu S, Malkin SJP, Cohen O. The cost-effectiveness of an advanced hybrid closed-loop system in people with type 1 diabetes: a health economic analysis in Sweden. *Diabetes Ther* 2021; 12: 2977-91.
22. Karakuş KE, Yeşiltepe Mutlu G, Gökçe T, Eviz E, Can E, Muradoğlu S, et al. Insulin requirements for basal and auto-correction insulin delivery in advanced hybrid closed-loop system: 4193 days' real-world data of children in two different age groups. *J Diabetes Sci Technol* 2024; 18: 445-53.
23. Lambadiari V, Ozdemir Saltik AZ, de Portu S, Buompiensiere MI, Kountouri A, Korakas E, et al. Cost-effectiveness analysis of an advanced hybrid closed-loop insulin delivery system in people with type 1 diabetes in Greece. *Diabetes Technol Ther* 2022; 24: 316-23.
24. Lendínez-Jurado A, Gómez-Perea A, Ariza-Jiménez AB, Tapia-Ceballos L, Becerra-Paz I, Martos-Lirio MF, et al. Impact on glucometric variables and quality of life of the advanced hybrid closed-loop system in pediatric and adolescent type 1 diabetes. *J Diabetes* 2023; 15: 699-708.
25. Lendínez-Jurado A, López-Siguero JP, Gómez-Perea A, Ariza-Jiménez AB, Becerra-Paz I, Tapia-Ceballos L, et al. Pediatric Type 1 Diabetes: is age at onset a determining factor in advanced hybrid closed-loop insulin therapy? *J Clin Med* 2023; 12: 6951.
26. Leiva-Gea I, Fernández CA, Cardona-Hernandez R, Lozano MF, Bahillo-Curienes P, Arroyo-Díez J, et al; Diabetes Group of the Spanish Pediatric Endocrinology Society (SEEP). Increased presentation of diabetic ketoacidosis and changes in age and month of type 1 diabetes at onset during the COVID-19 pandemic in Spain. *J Clin Med* 2022; 11: 4338.
27. McVean J, Miller J. MiniMedTM780G insulin pump system with smartphone connectivity for the treatment of type 1 diabetes: overview of its safety and efficacy. *Expert Rev Med Devices*. 2021; 18: 499-504.
28. National Institute for Health and Care Excellence. Hybrid closed loop systems for managing blood glucose levels in type 1 diabetes. Final appraisal document (en prensa).
29. Ng SM, Wright NP, Yardley D, Campbell F, Randell T, Trevelyan N, et al. Real world use of hybrid-closed loop in children and young people with type 1 diabetes mellitus— A national health service pilot initiative in England. *Diabet Med* 2023; 40: e15015.
30. Phillip M, Nimri R, Bergenstal RM, Barnard-Kelly K, Danne T, Hovorka R, et al. Consensus recommendations for the use of automated insulin delivery technologies in clinical practice. *Endocr Rev* 2023; 44: 254-80.
31. Piccini B, Pessina B, Casalini E, Lenzi L, Toni S. Long-term effectiveness of advanced hybrid closed loop in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2022; 23: 1647-55.
32. Pintaudi B, Gironi I, Nicosia R, Meneghini E, Disoteco O, Mion E, et al. Minimed Medtronic 780G optimizes glucose control in patients with type 1 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2022; 32: 1719-24.
33. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide,

register-based cohort study. *Lancet* 2018; 392: 477-86.

34. Rechenberg K, Griggs S, Jeon S, Redeker N, Yaggi HK, Grey M. Sleep and glycemia in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr Health Care* 2020; 34: 315-24.

35. Reddy M, Jugnee N, Anantharaja S, Oliver N. Switching from flash glucose monitoring to continuous glucose monitoring on hypoglycemia in adults with type 1 diabetes at high hypoglycemia risk: the extension phase of the I HART CGM Study. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20: 751-7.

36. Silva JD, Lepore G, Battelino T, Arrieta A, Castañeda J, Grossman B, et al. Real-world performance of the MiniMed™ 780G System: first report of outcomes from 4120 users. *Diabetes Technol Ther* 2022; 24: 113-9.

37. Tornese G, Buzzurro F, Carletti C, Faleschini E, Barbi E. Six-month effectiveness of advanced vs. standard hybrid closed-loop system in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 766314.