



Diabetes tipo 1

Páncreas Artificial Híbrido

Sistemas automáticos de administración de insulina /
closed-loop / asa cerrada



Dra. Raquel Barrio. Diabetóloga pediátrica.



Lourdes Cartaya. Experta en educación.

Noviembre 2020

ÍNDICE

1. Introducción.
2. ¿Qué es el páncreas artificial (PA)?
3. ¿Qué son los dispositivos interoperables?
4. Páncreas artificial de primera generación.
 - A. Sistema MiniMed™670G de Medtronic.
5. Páncreas artificial de segunda generación o sistemas de asa cerrada avanzados.
 - A. Sistema MiniMed™780G de Medtronic.
 - B. Sistema Tandem t:slim X2 con Control IQ.
6. Comparación de los diferentes sistemas de páncreas artificial híbrido disponibles en España.
7. Bibliografía.

1. INTRODUCCIÓN

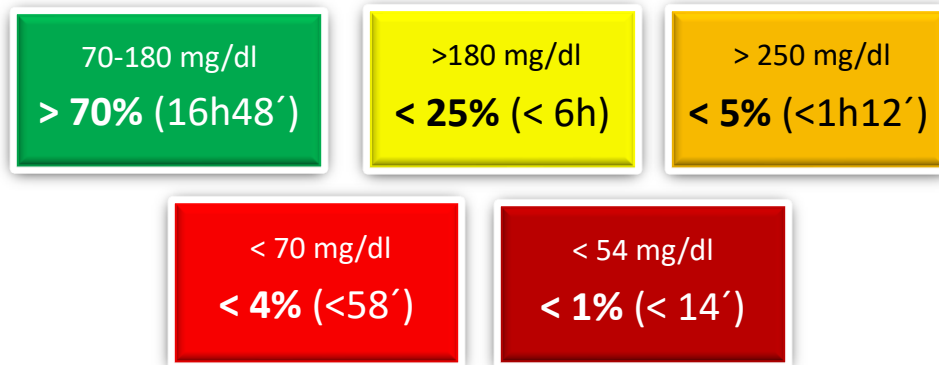
Conseguir un buen control de la diabetes tipo 1 (DM1) requiere la monitorización frecuente de la glucosa y un buen ajuste de la terapia insulínica que se adapte a las diferentes circunstancias de la vida diaria. El objetivo es conseguir la **normoglucemia** sin incrementar el riesgo de hipoglucemia y al mismo tiempo proteger de la aparición de las complicaciones crónicas de la diabetes. Sin embargo, muchos factores hacen que esto sea difícil por lo que es preciso contar con la ayuda de la tecnología.

La tecnología en la diabetes ha evolucionado mucho en los últimos 20 años, lo que ha permitido facilitar el control de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familiares.

El desarrollo y evolución de la tecnología para medir la glucosa de manera precisa y frecuente, lo que conocemos como Monitorización Continua de Glucosa (MCG) es, en la actualidad, un elemento fundamental para el control de la enfermedad y un pilar básico que ha permitido el desarrollo del páncreas artificial (PA). Ello, junto a la mejora de las bombas de insulina y a los avances en los algoritmos de control han hecho posible la aparición de sistemas automáticos de liberación de insulina, conocidos en la práctica como sistemas de páncreas artificial - closed-loop - asa cerrada o sistemas automáticos de liberación de insulina, que desde hace escasos años se utilizan en la clínica.

El primer sistema de PA aprobado para su utilización en la clínica ha sido MiniMed™670G de Medtronic. Su utilización comenzó en el año 2016 en Estados Unidos y en 2018 en Europa. Desde entonces han aparecido en el mercado otros sistemas llamados de segunda generación o avanzados que han incluido, entre otras mejoras, la administración automática de bolos de corrección cuando se encuentra el paciente con cifras de glucosa fuera del rango objetivo.

En la **figura 1** quedan expresados los objetivos de glucosa (con los datos de la MCG) propugnados por las sociedades internacionales de diabetes para considerar un adecuado control de la misma (Battelino T et al. Diabetes Care 2019).



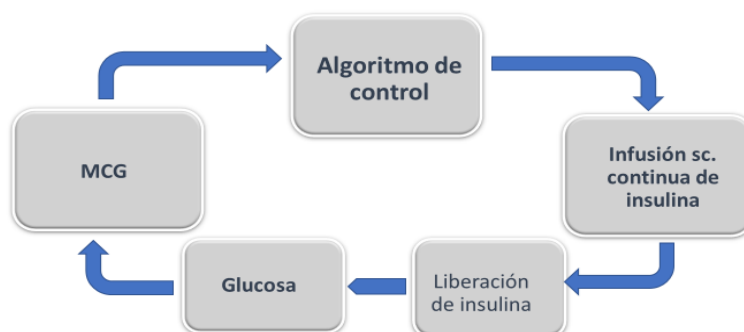
En este documento solo comentaremos los tres sistemas de PA que están disponibles en España (noviembre 2020).

2. ¿QUÉ ES UN PÁNCREAS ARTIFICIAL?

El páncreas artificial es un sistema automático de liberación de insulina que controla la glucosa, en asa cerrada, mediante la liberación de insulina administrada por una bomba a partir de las decisiones del algoritmo de control basados en los datos de la MCG. Aunque utilicemos el término de páncreas artificial no es realmente un páncreas. Como vemos este sistema tiene tres componentes: la MCG, la bomba de insulina y el algoritmo de control.

Como dice el Dr. Bondía, ingeniero experto en esta tecnología, la información de la medida de glucosa se realimenta para dar lugar a una acción de control y a esto se conoce como asa cerrada y es la esencia del páncreas artificial. El PA tiene la capacidad de corregir automáticamente desviaciones del objetivo de glucosa de forma periódica con cada medida de la misma. Para ello, tiene un algoritmo de control o controlador, que es quien establece la decisión y es una pieza clave del páncreas artificial. Dicho algoritmo debe ser eficiente, alcanzando los objetivos glucémicos; robusto, haciendo frente a la variabilidad y a la vez seguro.

Closed-Loop



El algoritmo de control es el componente clave del PA dirigiendo la administración de insulina en respuesta a los niveles de glucosa proporcionados por el sensor mientras se va acomodando a la variabilidad intra y entre individuos. El algoritmo de control puede ser incorporado a la bomba o localizado en un dispositivo separado tal como un smartphone (teléfono inteligente) y los componentes se comunican de manera inalámbrica

Los primeros sistemas de páncreas artificial que han llegado a los pacientes se conocen como **páncreas artificial híbrido** (o semiautomático), este es aquel que automáticamente incrementa, disminuye o suspende la liberación de insulina basal. En los últimos sistemas, además, libera bolos correctores, en respuesta a los datos de la MCG y según las tendencias y otros aspectos tenidos en cuenta por el algoritmo de control. Sin embargo, el paciente debe informar sobre la ingesta y aportar un bolo para cubrirla, utilizando el calculador de bolo y también actuar ante el ejercicio, para lo cual, el paciente debe anunciar al sistema, de manera anticipada, que lo va a realizar cambiando el objetivo de glucosa a un nivel más elevado con el fin de evitar la hipoglucemia. Es decir, el paciente todavía debe participar para programar bolos preingesta y aportar con antelación la dosis de insulina correspondiente y anunciar el ejercicio.

También están en investigación otros sistemas de páncreas artificial, entre ellos, el **páncreas artificial bihormonal** que puede aportar al tiempo dos hormonas. Están en fase de investigación clínica el páncreas bihormonal que lleva insulina y glucagón que permite un control más estrecho ya que puede ser más agresivo aportando mayores dosis de insulina, pues la liberación de glucagón protegería del riesgo de hipoglucemia. Por otra parte, están los estudios con páncreas artificial bihormonal que lleva insulina y pramlitide para mejorar la glucosa postingesta que podría permitir el no conteo de

los hidratos de carbonos de la ingesta. Estos sistemas no serán analizados en este documento ya que no están todavía disponibles para uso en la clínica.

A pesar de los avances, estamos lejos del sistema de páncreas artificial cien por cien automático en el que el paciente se limite a cambiar el sensor, el catéter o cánula de infusión de insulina, la recarga o cambio de baterías, la actualización del software y la interpretación de los datos descargados en la nube.

En la actualidad, el páncreas artificial es una opción de tratamiento para pacientes con diabetes tipo 1 desde los 6 años. Los estudios han demostrado buenos resultados en cuanto a la mejoría del tiempo en rango sin aumentar el tiempo en hipoglucemia y con buena aceptación por parte de los pacientes.

*En la **figura 2** queda reflejada la evolución de los sistemas automáticos de liberación de insulina desde los iniciales que evitaban la prolongación de la hipoglucemia tras suspensión de la infusión de insulina al llegar al nivel de hipoglucemia, seguidos por lo que suspenden la liberación de insulina ante la predicción de hipoglucemia hasta los sistemas que evitan la hiperglucemia con modificaciones de basales o de basales y bolos. Queda finalmente conseguir el páncreas totalmente automatizado con o sin múltiples hormonas.*

Sistemas automáticos de liberación de insulina



Aunque el páncreas artificial sea ya una realidad se sigue trabajando en nuevas y mejores generaciones. El control de la glucosa postprandial y el ejercicio siguen siendo un desafío para el mismo.

3. ¿QUÉ SON LOS DISPOSITIVOS INTEROPERABLES Y CUANTOS EXISTEN?

Los dispositivos interoperables son aquellas bombas de insulina, sensores de glucosa y algoritmos que pueden interactuar entre varios de ellos tras ser reconocidos como tales por las agencias reguladoras. El paciente /equipo pueden elegir el dispositivo de MCG, el tipo de bomba y el algoritmo que mejor se adapte a sus preferencias y necesidades y obtener su sistema de asa cerrada personalizado.

💜 **Entre las bombas con denominación de interoperables están:**

- Tandem t:slim X2 (marzo de 2019), fue la primera bomba aprobada como interoperable
- Omnipod Horizon
- Dana-i



♥ **Entre los sensores:**

- El Dexcom G6
- El FreeStyle libre 3

♥ **Entre los algoritmos:**

- Regulador interoperable tecnología Control-IQ
- CamAPS FX App (aplicación comercializada diseñada para actuar con diferentes sensores de glucosa y diferentes bombas de insulina, en la actualidad se conecta con el sensor Dexcom G6 y la bomba RS Dana Diabecare y pronto con la bomba Dana-i)

4. PÁNCREAS ARTIFICIAL HÍBRIDO DE PRIMERA GENERACIÓN

4.1. SISTEMA MINIMED™670G DE MEDTRONIC

Es el primer sistema automatizado híbrido de liberación de insulina aprobado para su utilización en la clínica. El inicio de su utilización en España fue en diciembre 2018.

No es un sistema totalmente automatizado, requiere la participación del paciente para introducir manualmente los hidratos de carbono (HC), aceptar o no las recomendaciones de bolos, calibrar el sensor e introducir glucemias capilares cuando sea necesario.

Este sistema utiliza la tecnología SmartGuard que simula alguna de las funciones del páncreas sano. Ajusta automáticamente la infusión de insulina cada 5 minutos basándose en los niveles de glucosa que proporciona el sensor para mantener la glucosa en un objetivo de 120 mg/dl.

El sensor de este sistema es el Guardian Sensor 3 con el transmisor Guardian Link 3. El sensor requiere de 2 a 4 calibraciones al día. Hay que calibrar cuando la glucosa está estable para prevenir errores de calibración. El sensor dura de 6-7 días. Y, para tomar decisiones terapéuticas precisa glucemias capilares.

Figura 3: muestra los componentes del sistema MiniMed™670G: la bomba de insulina, el dispositivo de MCG con el sensor Guardian 3 y el transmisor Guardian 3 Link y el algoritmo de control junto con el reflectómetro Countour Next link 2.4 y el programa de descarga Carelink.

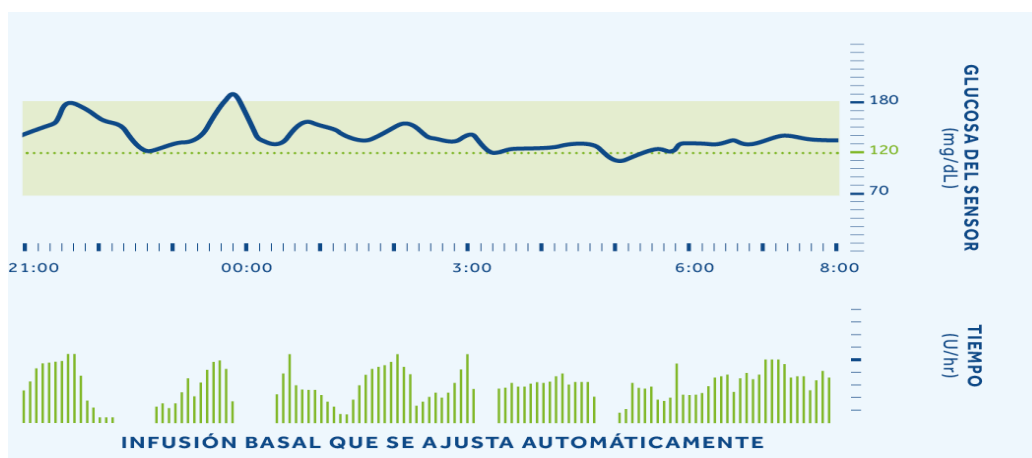


El sistema MiniMed™670G puede operar como un sistema de closed-loop (llamado *modo automático*) o como una bomba de insulina tradicional (llamado *modo manual*) donde la basal no es calculada por el sistema, sino que se libera la basal preprogramada.

♥ **Sistema MiniMed™670G en modo manual (asa abierta)** tiene las siguientes características:

- Suspender la liberación de insulina cuando predice que la glucosa va a estar 20 mg/dl por encima del nivel marcado como hipoglucemia que es modificable entre 50 y 90 mg/dl. Y vuelve a ponerse en marcha después de 30 a 120 minutos dependiendo de la predicción de aumento de la glucosa. Es decir, mantiene la parada por predicción de hipoglucemia.
- Permite modificar todos los parámetros de la bomba incluyendo el umbral de predicción de la suspensión.
- El paciente puede decidir quitar las distintas funciones en cualquier momento en el modo manual.

♥ **Sistema MiniMed™670G en modo automático (asa cerrada)**



El sistema MiniMed™670G está aprobado para su uso en mayores de 7 años, con una dosis total de insulina superior a 8 unidades al día e inferior a 250 unidades. Necesita un periodo inicial de aprendizaje en modo manual, sin automatización, que debe durar al menos 48 horas, pero ideal es de 1 a 2 semanas. Posteriormente, el sistema aprende de los últimos 6 días, fundamentalmente de las últimas 48 horas, por lo que el sistema infunde insulina de forma individualizada para cada persona. Posteriormente se mantiene en modo automático si se cumplen las condiciones de seguridad. En caso contrario pasa a modo manual.

Entre las características están:

- Libera la basal automática calculada cada 5 minutos.
- El objetivo glucémico no modificable es de 120 mg/dl.
- No aporta dosis de corrección automáticas. Las *dosis de corrección manuales* que se pueden poner se basan en el factor de corrección que calcula el algoritmo del asa cerrada y no los factores correctores (sensibilidad) programados.
- *Permite modificar:*
 - La ratio insulina- gramos de hidratos carbono (I:HC) para los bolos preingesta
 - La duración de la insulina activa (para correcciones sucesivas).
 - Puede poner un objetivo temporal de 150 mg/dl ante ejercicio o cualquier otra circunstancia que lleve a mejoría de la sensibilidad a la insulina.
- *No puede modificar:*
 - Las tasas basales
 - El Factor de Corrección
 - El objetivo de glucosa de 120 mg/dl (excepto cuando utilice un objetivo temporal de 150 mg/dL).
- Revierte del modo automático al manual si existe:
 - Hiperglucemia persistente (más de 300 mg/dl 1 hora o más de 250 mg/dl durante 3 horas)
 - Si se llega a la infusión basal mínima más de 2 h y media o basal máxima más de 4 horas.

En estos dos casos se pasa a una basal segura que administra insulina no en base a las lecturas del sensor sino en base al historial de insulina administrada previamente durante un máximo de 90 minutos para dar tiempo al usuario a resolver la incidencia y volver al modo automático.
 - Si pierde los datos de la MCG, en este caso sin suspensión automática ante predicción de hipoglucemia.
 - Si hay dudas del buen funcionamiento del sensor.
 - Para utilizar basales temporales o bolos combinados (duales).
 - En caso de enfermedad o administración de corticoides.

- Ajustes: si la glucosa es superior a 150 mg/dl el sistema recomienda bolos de corrección por parte del paciente en base al factor de corrección calculado por el propio sistema cada 24 horas y según la duración de la insulina activa que hayamos programado. Esta corrección se aplicará también a los bolos de comida cuando la glucemia sea superior a 150 mg/dl.
- Es importante que en el modo automático también pongamos con antelación el bolo de la ingesta.
- A veces el sistema estando en modo automático pide glucemias capilares para seguir funcionando que son diferente de las necesarias para las calibraciones.
- Si se quiere ajustar las dosis de insulina a administrar hay que cambiar la ratio I:HC (10-25%) y el tiempo de insulina activa que son los parámetros modificables..

Beneficios del sistema

- Ha demostrado mejoría del control glucémico tanto en estudios pivotaes como en vida real con aumentos del tiempo en rango superiores al 10%, con una media de TIR del 70% con menor carga mental por parte del paciente

Limitaciones del sistema

- Requiere educación diabetológica específica y una carga tecnológica significativa.
- No es un sistema suficientemente agresivo para algunos pacientes.

Ello ha llevado a la búsqueda de sistemas más avanzados con objetivos glucémicos modificables, algoritmos de control más agresivos, aporte automático de bolos de corrección y menor necesidad de intervención por parte del paciente, así como mayor cantidad de tiempo en modo automático sin revertir al modo manual.

5. PÁNCREAS ARTIFICIAL HÍBRIDO AVANZADO

♥ MiniMed™780G

♥ Tandem t.slim X2 con Control-IQ

5.1. SISTEMA MINIMED™780G DE MEDTRONIC



Es un sistema híbrido de asa cerrada que ajusta la insulina basal y aporta dosis correctoras automáticamente. Tiene importantes mejoras sobre el sistema 670G. En el hardware se le ha añadido conectividad por bluetooth, que significa que los usuarios van a ser capaces de ver los datos de su bomba en sus teléfonos móviles y también lo pueden hacer 5 seguidores y descargar los datos o actualizarlos sin cables.

Recibió el marcado CE el 11 de junio 2020. Se ha autorizado en Europa, para mayores de 7 y hasta 80 años. Comercializado en España desde el 5 de octubre 2020. Para utilizarlo precisa que el paciente necesite más de 8 unidades de insulina al día.

- El algoritmo de automatización de la infusión de insulina SmartGuard de la MiniMed™780G incluye ajustes de basal y bolos automáticos de corrección cada 5 minutos con objetivo ajustable de **100 mg/dl** (pero puede elegirse otro, 110 o 120 mg/dl) según las características del paciente.
- La bomba automáticamente, según los datos recogidos por la MCG, anteriores y de predicción, ajusta la insulina cada 5 minutos para intentar mantener el rango que se haya elegido.

- **El objetivo de las correcciones es 120 mg/dl.** Las correcciones automáticas se liberan si se ha superado el nivel de glucosa de 120 mg/dl, si la basal ha llegado al tope máximo de basal y teniendo en cuenta la insulina activa (basal y bolos).
- Las correcciones automáticas con bolos cada 5 minutos ayudan a compensar los recuentos de HC que no siempre son exactos.
- La duración de la insulina **aconsejada es 2 horas**, puede programarse 3 o 4 horas.
- Puede programarse un objetivo **temporal de 150 mg/dl** (por ej. para el ejercicio) de una duración de 30 minutos a 24 horas. Mientras esté este “modo ejercicio” no funcionarán las correcciones automáticas.
- Si se está en **basal máxima 4 horas o más**, se pasa a modo manual. Y nos va diciendo el tiempo que tenemos hasta llegar al modo manual.
- Los mejores resultados de la 780G son con objetivo de 100 mg/dl y duración de la insulina de 2 horas. Con ellos se incrementa el tiempo en objetivo.
- Tiene menos alarmas que el sistema 670G y es más fácil de utilizar.
- Utiliza el mismo sensor que la 670G (Guardian sensor 3) con el transmisor Guardian™ Link 3. Requiere calibración con glucemias capilares mínimo dos (o tres) al día y tiene una duración de 7 días.
- Utiliza para las glucemias capilares el **Accucheck Guide link** que pasan automáticamente a la bomba. Todavía no está autorizado utilizar con este sistema los datos del sensor para tomar decisiones terapéuticas.

Conectividad.

Los datos de la bomba y la MCG pueden compartirse automáticamente con los proveedores de salud y los seguidores (hasta 5). Se ve la insulina aportada y las tendencias de glucosa en la app del smartphone. Recibe alertas de riesgo de glucosa baja y alta. Está disponible para la descarga de forma gratuita en la mayoría de los smartphones iOS y Android la aplicación Carelink™ Connect para los seguidores. La conectividad Bluetooth abre muchas posibilidades de mejora. La plataforma CareLink permite ver los datos por parte del paciente y los profesionales. **También, gracias a la conectividad Bluetooth podrán recibir futuras actualizaciones y mejoras de software sin necesidad de cambiar la bomba.**

CLOSED-LOOP HÍBRIDO AVANZADO MINIMED™780G

Función SmartGuard™ : basal automática + autocorrección

Objetivos (mg/dl)		Características
▪ General	100 (110,120)	▪ Duración de la insulina 2h (3h,4h)
▪ Autocorrección	120 (cada 5 min)	▪ Ajustes de basal cada 5 minutos
▪ Ejercicio/temporal	150 (30 'a 24 h)	▪ Precisa bolos para comidas
		▪ Resistencia en agua
		▪ Bomba: 3.6 m. y hasta 24 h.
		▪ Sensor-transmisor: 2.4 m. hasta 30'.

Estudios con el sistema MiniMed™ 780G

El objetivo de tiempo en rango conseguido con MiniMed™780G es superior al 80%.

Uno de los ensayos que avalan los buenos resultados es un estudio pivotal de 90 días, en 147 pacientes, estando en el domicilio, en los Estados Unidos (Carlson A et al. ADA 2020). Incluyó pacientes de 14 a 75 años y no se constataron eventos adversos graves. Los resultados del ensayo incluyen:

- Que no se produjeron hipoglucemias graves ni cetoacidosis diabética.
- HbA1C promedio conseguida fue de 7.0%.
- Tiempo total en el rango (70-180 mg/dl) del 75%, con un tiempo total por debajo del rango (< 70 mg/dl) del 1.8%.
- Tiempo durante la noche en el rango (70-180 mg/dl) de 82%, con tiempo durante la noche por debajo del rango (< 70 mg/dl) del 1.5%.
- Glucosa media del sensor (SG) 148 mg/d en general, y 144 mg/dl con el objetivo predeterminado de 100 mg/dl.
- La **autocorrección contribuye al 22% de toda la insulina en bolo.**
- Se mantuvieron en modo automático el 95% del tiempo.

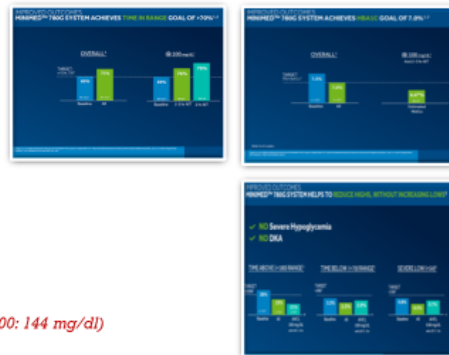
- Una encuesta mostró que al 96% de los usuarios les resultó fácil de usar.
- Las solicitudes del sistema de medir la glicemia capilar se redujeron en un 46% en comparación con el sistema MiniMed™670G.
- Finalmente, los ajustes de glucosa en el objetivo de 100 mg/dl y tiempo de insulina activa de 2 horas mejoraron sustancialmente el tiempo en el rango, sin aumentar el tiempo en hipoglucemia. **Se obtuvo un tiempo en rango 70-180 mg/dl del 79%, cuando el objetivo era de 100 mg/dl y un tiempo de insulina activa programado dos horas.**

ESTUDIO PIVOTAL CL. HÍBRIDO AVANZADO MINIMED™780G

- USA. 90 días en el domicilio.
- Edad 14 a 75 años (n=147)
- TIR basal 69%. HbA1c 7,5%

Resultados

- Sin hipoglucemia grave ni CAD
- Tiempo en closed-loop 95%
- HbA1c promedio 7%
- Media de glucosa 148 mg/dl (obj. 100: 144 mg/dl)
- TIR global 70-180 mg/dl 75% (noche 82%)
- Tiempo ≤ 70 mg/dl 1.8% (noche 1.5%)
- TIR (ins. 2 h. obj. 100 mg/dl) 79%



Carlson AL. ADA June 2020



Existen otros dos estudios realizados con **MiniMed™780G** no publicados en el momento que se realiza este documento con resultados semejantes al estudio pivotal de Carlson A. et al. con mejoría del tiempo en rango, reducción del tiempo en hiperglucemia sin cambios en el tiempo en hipoglucemia (Bock PL et al. en NEW ZEELAND y el estudio FLAIR (Bergenstal P et al).

5.2 TANDEM T:SLIM X2 CON TECNOLOGÍA CONTROL-IQ



Es un Closed-Loop híbrido que automáticamente incrementa o disminuye la insulina basal basada en los niveles de glucosa del sensor e infunde bolos de corrección máximo uno por hora y corrigiendo el 60% de la dosis calculada. Este sistema calcula de manera activa la dosis de insulina y modifica la dosis en respuesta a la información de los datos de la MCG y de las tendencias con el objetivo de llevar la glucosa a los valores prefijados (112,5-160 mg/dl) y minimizar las hipoglucemias y las hiperglucemias. La persona debe calcular los bolos para la ingesta.

El Control IQ es un software libre introducido en la bomba Tandem t:slim X2 que trabaja con el sensor Dexcom G6.

Este sistema se puede utilizar por encima de los 6 años con insulina de Novo y de Lilly. No se puede utilizar si las necesidades son inferiores a 10 unidades al día y si el peso del paciente es inferior a 25 kg.

El Sistema Tandem Control-IQ se comenzó a utilizar en EEUU en adultos en enero 2020 y en niños mayores de 6 años en junio de 2020. En noviembre 2020 se inició su utilización en España.

La tecnología del El Control-IQ utiliza la información del peso, de la dosis total de insulina, de las basales y el factor de corrección de los días previos a iniciar el sistema. Luego hace los cálculos según sus predicciones.

Requiere, por tanto: introducir las basales del paciente que deben estar bien ajustadas, programar las ratios adecuados I:HC en las distintas franjas horarias y los factores de corrección. Planificar el modo sueño y considerar la actividad para utilizar el modo ejercicio.

Una de las características interesantes de este sistema es el llamado “modo sueño”. Durante este periodo los objetivos de glucosa son más estrechos como se comentará posteriormente.

1. ¿Cómo funciona?

- El sistema al inicio precisa el peso y la dosis de insulina total diaria para determinar los parámetros del algoritmo. Como la basal automática es modulada por las tasas basales programadas, es muy importante ajustar bien las basales previamente a poner el sistema y tener también bien ajustadas la ratio I:HC y el Factor de Corrección.
- El sistema control-IQ modula automáticamente la basal programada para conseguir el **objetivo de 112,5-160 mg/dl**, basado en los datos de predicción a 30 minutos aportados por la MCG y administra bolos correctores automáticos cuando predice que va a estar en 30 minutos por **encima de 180 mg/dl**, máximo 1 bolo por hora.
- La basal se incrementa cuando predice que en 30 minutos va a estar por **encima de 160 mg/dl**
- Se libera un bolo de corrección automática cuando predice que en 30 minutos se va a llegar por **encima de 180 mg/dl**. Como apuntamos anteriormente da un máximo de un bolo por hora y después de una hora de cualquier bolo administrado anteriormente.
- Los bolos se calculan teniendo en cuenta la insulina abordo que es la suma de la insulina basal y la aportada por los bolos. Esta insulina a bordo se tiene en cuenta para el ajuste automático tanto de la basal como de los bolos, tanto de los automáticos como los programados por el paciente.
- El paciente puede dar dosis de corrección manuales. El **objetivo de corrección es 110 mg/dl** igual que para los bolos automáticos.
- Se administran los bolos correctores automáticos cuando se ha alcanzado la basal máxima (que es 4 veces la basal programada).
- **Disminuye la insulina basal** cuando predice que va a llegar por **debajo de 112,5 mg/dl en 30 minutos**.
- **Detiene** la administración de insulina cuando predice que va a estar **≤ 70 mg/dl en 30 minutos**.

- Durante el tiempo de la parada de administración de insulina puede aportar bolos o si hay un bolo extendido continúa infundiéndose.
- En este sistema closed-loop se puede utilizar la función de bolo extendido con una duración hasta 2 horas.

CLOSED LOOP TANDEM CONTROL-IQ

Dexcom G6 + Tandem t:slim X2 + Control-IQ

Objetivos		Predicción a 30'	
▪ General	112,5-160 mg/dl	▪ Basal	
▪ Autocorrección	110 mg/dl (máximo 1 x hora)	• Aumentar	> 160 mg/dl
▪ Sueño	112,5-120 mg/dl (no autocorrección)	• Disminuir	< 112,5 mg/dl
▪ Ejercicio	140-160 mg/dl (detiene ≤ 80 mg/dl)	• Detener	≤ 70 mg/dl
		▪ Autocorrección	
		• 60% del cálculo	> 180 mg/dl



2. ¿Qué puede modificar el paciente?

- La ratio I:HC para los bolos preingesta.
- Las tasas basales (valorar las tasas programadas durante unos días pues las va a utilizar el sistema para sus cálculos)
- El Factor de Corrección
- El objetivo para el ejercicio (**modo ejercicio**): objetivo **140-160 mg/dl**.

¿Cuándo se utiliza este objetivo temporal?:

- Si predice que va a estar **> 160 mg/dl aumenta** la liberación de insulina basal.
- Si predice que va a estar por **debajo de 140 mg/dl disminuye** la liberación de insulina basal.
- **La detiene** si va a estar **≤ 80 mg/dl en 30 minutos**.

Con estos parámetros a veces hay riesgo de hipoglucemia. Algunos propugnan que ante un ejercicio importante se pase a modo manual y poner basal temporal 90 minutos antes al 50% y si se va a tomar algo de hidratos de carbono poner el 50% de la dosis de insulina calculada).

- El objetivo del **modo sueño: 112,5-120** mg/dl. Durante él, no infunde bolos correctores automáticos. El “modo sueño” se puede programar con un bloque de tiempo definido para todos los días o si no hay horarios fijos de irse a dormir se puede programar en el momento de irse a la cama.

3. ¿Qué no puede modificar?

- La insulina activa, que está predeterminada en 5 horas.

4. ¿Cuándo se puede revertir al modo manual abierto?

- Automáticamente si durante un periodo de tiempo prolongado (**> de 20 minutos**) pierde los datos del sensor.
- Si quiere utilizar basales temporales
- Si se presenta una enfermedad o si existen cuerpos cetónicos elevados (algunos aconsejan dejar el sistema funcionando).

Cuando el Control-IQ se desactiva, los parámetros vuelven al configurado en su perfil basal.

La bomba t:slim X2, el transmisor y el sensor deben ser quitados antes de realizarse una Resonancia Magnética Nuclear (RM), una Tomografía Axial Computarizada (TAC) o ante el tratamiento con diatermia.

5. Sensor/sistemas de compartir información

- Utiliza sensor Dexcom G6
- Calibrado de fábrica (con calibraciones manuales opcionales, no requeridas)
- Vida media del sensor 10 días.
- Puede utilizar los valores del sensor para el manejo de la diabetes si los valores del sensor y las flechas están presentes.
- Los seguidores (hasta 5) pueden ver los niveles de glucosa de manera remota en la App de sus Smartphone.

Modulación de la basal

- Utiliza las basales programadas si la glucosa está entre 112,5 -160 mg/dl
- Incrementa la basal si predice que se va a estar > 160 mg/dl en 30 minutos
- Disminuye la basal si predice que va a estar < 112,5 en 30 minutos
- Suspende la basal si predice que va a llegar a ≤ 70 mg/dl en 30 minutos.

Bolos automáticos

- Infunde bolos automáticos de corrección cuando predice que va a estar > 180 mg/dl y calcula el 60% de la corrección con el objetivo de 110 mg/dl.
- Emite máximo de un bolo por hora.

Modo sueño

- Debe ser programado para asegurarse que el modo sueño se active cada noche.
- Objetivo de glucosa de 112.5 a 120 mg/dl.
- No hay bolos de corrección automática.

Modo ejercicio

- Hay que activar la función de ejercicio 1 a ½ h antes.
- Objetivo de glucosa de 140 a 160 mg/d.

FUNCIONAMIENTO DE CONTROL-IQ

Resumen de modos

	Normal	Sueño	Ejercicio
 Suministra	180	---	180
 Incrementa	160	120	160
 Mantiene	112,5 - 160	112,5 - 120	140 - 160
 Disminuye	112,5	112,5	140
 Detiene	70	70	80



Otros aspectos a reseñar

- Considerar tratar la hipoglucemia con cantidades menores de HC (3 a 5 gr) si el sistema ha suspendido la liberación de insulina (bomba suspendida) durante un periodo de tiempo antes de llegar a la glucosa baja.
- Importante, aportar el bolo antes de la ingesta como se hace con la bomba tradicional. Si se pone después, al iniciarse la hiperglucemia tras la ingesta, el sistema aumenta las basales y si predice que va a llegar a > 180 mg/dl pone un bolo corrector. Si se pone después el bolo de la ingesta puede llevar a hipoglucemia. Tener siempre en cuenta, cuando calculemos un bolo, la insulina activa que es la suma de la insulina basal y bolos previos para evitar el riesgo de hipoglucemia.
- Hay que ajustar las basales para mejorar el funcionamiento del sistema.
- Los pacientes que tenían puesto duraciones de la insulina más cortas de las 5 horas deben acomodarse a las 5 h de insulina activa de este sistema de CL.
- No pueden utilizar basales temporales en el modo closed-loop (en el modo ejercicio se pueden poner objetivos de glucosa más altos, lo que permite una reducción de la liberación de insulina basal).
- Puede programar un bolo extendido en el closed-loop, pero solo un máximo de 2 horas.
- Pensar en la existencia de problemas del catéter si por la noche aparece hiperglucemia no explicable.
- Por el momento, la descarga de datos de la bomba y el sensor se realiza a través de las plataformas Diasend-Gloko o Tidepool, en espera de que tengamos disponible, en España, la plataforma t:connect de Tandem.

Las actualizaciones deben ser tramitadas a través de su equipo diabetológico. Se requiere una prescripción para autorizarla y luego se realiza “on-line”.

Resultados con este sistema

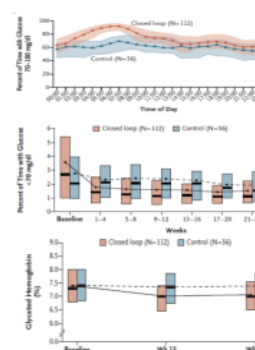
- El estudio pivotal para su aprobación en EEUU en diciembre 2019 fue publicado por Brown et al. NEJM oct 2019. Fue un estudio randomizado-controlado y multicéntrico en 168 adolescentes y adultos que mostraron incremento del tiempo en rango (11%), con disminución del tiempo en hipoglucemia (0,88%) y de hiperglucemia (10%) y manteniéndose en “Closed-Loop” el 90% del tiempo.

ESTUDIO BROWN Y COLS. CON TANDEM CONTROL-IQ

- Estudio RC, multicéntrico con Tandem Control IQ vs SAP
- Duración: 6 meses
- 48 adolescentes y 120 adultos

Resultados

• Incremento del TIR	11%
• Disminución ≤ 70 mg/dl	0,88%
• Disminución > 180 mg/dl	10%
• Glucosa media	-13%
• HbA1c	-0,33%
• Tiempo en Closed-Loop	90%



Brown SA et al. NEJM 2019;381:1707-17.

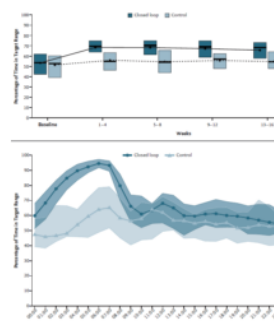
- Posteriormente se publicó el estudio pediátrico multicéntrico, randomizado-controlado en 101 niños de 3 a 13 años de 16 semanas y se evidenció una mejoría del TIR del 12% con una disminución del tiempo en hipoglucemia de 0,2% y un tiempo en closed-loop del 93%. Se demostró que su utilización era segura y eficaz, sin episodios de hipoglucemia grave ni cetoacidosis. Se están empezando a realizar estudios en niños menores de 6 años.

ESTUDIO EN NIÑOS 3 A 13 AÑOS CON TANDEM CONTROL-IQ

- Estudio multicéntrico, RC, abierto, paralelo CL vs SAP
- Niños 3 a 13 años DM1, n=101
- Duración 16 semanas
- TIR partida CL 53% vs SAP 51%

Resultados

• TIR 70-180 mg/dl:	CL 67%	SAP 55%
• $T \leq 70$ mg/dl:	CL 1,6%	SAP 1,8%
• Tiempo	CL 93%	
• No hipoglucemia grave ni CAD.		



Breton M et al. NEJM 27 august 2020

- Otro estudio, el de Forlenza et al (DTT 2019). en niños de 6 a 12 años, en su domicilio y con control remoto, mostró buenos resultados con mejoría significativa del tiempo en rango y la media de glucosa sin incrementar la hipoglucemia.
- Existe un estudio “en vida real” de Pinsker JE et al. (DTT 2021) con resultados semejantes, El incremento del tiempo en rango fue superior durante la noche.

- Entraron en el estudio 1435 pacientes
- Edad media 45.5 años (> 14 años)
- Análisis t:connect:
 - TIR 70-180mg/dl
 - global 79,2%
 - noche 82.2%
 - T <70 mg/dl 1,2%
 - T < 54 mg/dl 0.2%
 - Glucosa media (mg/dl) 144
 - HbA1c media 6.9%
 - Tiempo en CL 96%
- Mejoría calidad de vida. Buena aceptación de la terapia.

Pinsker JE et al. Diabetes Technol Tehr 2021 (23)3:DOI: 10.1089/dia.2020.0388



Otros aspectos de interés

- Tandem está en proceso de lanzar la App **t:connect** que recibirá la información directamente de la bomba y del Dexcom sobre basales, bolos, insulina a bordo y tendencias del Dexcom por Bluetooth.
- En las descargas, hay que poner el foco en la insulina total basal aportada y compararla con el perfil que se había programado, ajustar ratios y factor de corrección para mayor funcionamiento del Sistema.

6. DIFERENTES TIPOS DE PÁNCREAS ARTIFICIAL UTILIZADOS EN ESPAÑA

	MiniMed™670G	MiniMed™780G	Tandem t:slim X2 Control-IQ
Objetivo glucosa	120 mg/dl	100 (110- 120) mg/dl	112,5-160 mg/dl
Objetivo ejercicio	150 mg/dl	150 mg/dl (duración 30´ a 24h)	140-160 mg/dl (suspensión en 80 mg/dl)
Objetivo sueño	No	No	112,5-120 mg/dl
Objetivo corrección	120 mg/dl	120 mg/dl	110 mg/dl
Duración insulina activa	2-8 horas ajustable	2 h (3-4 h) ajustable	5 horas
Bolo corrector automático	No (manual, si > 150 mg/dl con FC del CL)	>120 mg/dl tras basal máxima aportado cada 5 minutos.	>180 mg/dl tras basal máx. 60% del cálculo (máx. 1 x h).
Incremento de basal	> 120 mg/dl	> 120 mg/dl	> 160 mg/dl
Disminución de basal	Si en 30´ 20 mg/dl sobre objetivo (50-90 mg/dl)		<112,5 mg/dl. Detiene en 70 mg/dl
Puede modificar	Ratio I:HC Insulina activa Objetivo temporal (ejercicio)	Ratio I:HC Insulina active Objetivo temporal (ejercicio)	Ratio I:HC Basales Factor corrección Objetivo temporal
No puede modificar	Basales Factor corrección Objetivo 120 mg/dl	Basales Factor corrección	Insulina activa Objetivo corrección
Sensor/calibraciones	Guardian Sensor 3/ calibraciones 2-4 día	Guardian Sensor 3/ calibraciones 2-3 día	Dexcom G6/ sin calibraciones
Duración sensor/día	7	7	10
Glucemias capilares	Sí	Si	No
Seguidores (5)	No	Sí	Sí
Plataforma de descarga	CareLink	CareLink	T:connect Diasend-Gloko Tidepool
Revertir a manual	No datos MCG. Glucosa >300 1h / >250 3h Basal máx .>4h Basal mínima >2 ½ h	No datos MCG Basal máxima 4h Si enfermedad	No datos CGM > 20´ Si basal temporal Si enfermedad

DIFERENCIAS ENTRE MINIMED™780G Y TANDEM CONTROL-IQ

Minimed 780G

- Objetivo: **100, 110, 120 mg/dl**
- Basal ajuste cada 5'
- Bolo autocorrección a 120 mg/dl /5'
[Basal máxima y superior a IA]
- No modo sueño
- Ejercicio 150 mg/dl (30' a 24h)
- Duración insulina 2,3,4 horas
- Sensor Guardian sensor 3
 - precisa 2-3 calibraciones día
 - dura 7 días
 - glucemias capilares decisiones terapéuticas

Tandem t: Slim X2 Control -Q

- Objetivo 112,5 -160 mg/dl
- Basal sobre patrón previo
 - aumenta > 160 mg/dl
 - disminuye < 112,5 mg/dl
 - detiene < 70 mg/dl
- Bolo autocorrección a 110 mg/dl
[> 180 mg/dl 60% y máximo 1 /h]
- Sueño 112,5-120 mg/dl
(no autocorrección)
- Ejercicio 140-160 mg/dl
(detiene 80 mg/dl)
- Duración insulina 5 horas
- Sensor: Dexcom G6
 - no precisa calibración
 - dura 10 días
 - decisiones terapéuticas con datos del sensor

Obstáculos en el Closed-Loop híbrido

- No contamos, a día de hoy, con insulinas lo suficientemente rápidas. La experiencia con la insulina Fiasp de Novo Nordisk no es concluyente.
- Requiere la intervención del paciente a la hora de administrar los bolos antes de las comidas. Se tiene experiencia con la utilización del análogo de amilina (Pramlitide) que reduce la glucemia postprandial en el PA bihormonal. En el sistema de CL bihormonal llamado "iLet" solo se requiere valorar el tamaño de la ingesta (pequeña, mediana o grande) sin la necesidad de contar los hidratos de carbono de forma precisa.
- Todavía el ejercicio físico supone un reto con estos sistemas. Se necesitaría aumentar el objetivo de glucosa 90 minutos antes de comenzar la actividad. Una alternativa sería el sistema de CL bihormonal insulina y glucagón que todavía está en estudio.

- Los catéteres de infusión siguen siendo los mismos de las bombas anteriores y continuamos con los problemas de acodamiento y de burbujas en los reservorios.
- Por el uso prolongado de los sensores de los MCG, cada vez observamos con más frecuencia lesiones en la piel ocasionadas por los productos que contienen los adhesivos. Se hace necesario conocer cómo cuidar la piel.

▪ **Retraso en el comienzo de acción de la insulina**

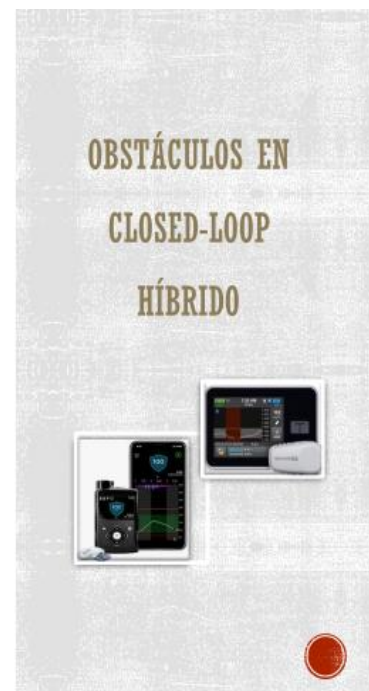
- *La experiencia con la insulina Fiasp® no concluyente.*

▪ **Necesidad de poner bolos para la ingesta**

- *Experiencias con el análogo de amilina (Pramlitide) que reducen glucemia postprandial*
- *CL Ilet valora tamaño de la ingesta*

▪ **Ajustes ante el ejercicio**

- *Aumentar objetivo glucosa 90 minutos antes*
- *Utilizar CL bihormonal con insulina y glucagón.*



Bibliografía

1. Messer LH, Berget C, Forlenza, GP. A Clinical Guide to Advanced Diabetes Devices and Closed-Loop Systems Using the CARES Paradigm. Diabetes Technology & Therapeutics 2019;21(8): DOI: [10.1089/dia.2019.0105](https://doi.org/10.1089/dia.2019.0105)
2. Allen N and Gupta A. Current Diabetes Technology: Striving for the Artificial Pancreas. Diagnostics 2019, 9, 31; doi:[10.3390/diagnostics9010031](https://doi.org/10.3390/diagnostics9010031)
3. Kovatchev B. Automated closed-loop control of diabetes: the artificial pancreas. Bioelectronic Medicine (2018) 4:14. <https://doi.org/10.1186/s42234-018-0015-6>
4. Pinsker JE, Müller L, Constantin A, Leas S, Manning M, McElwee Malloy M, Singh H, Steph Habib S. Real-World Patient-Reported Outcomes and Glycemic Results with Initiation of Control-IQ Technology. Diabetes Technology & Therapeutics. 2021;23 (3) DOI: [10.1089/dia.2020.0388](https://doi.org/10.1089/dia.2020.0388)

5. Dadlani V, Pinsker JE, Dassau E, Kudva YC. Advances in Closed-Loop Insulin Delivery Systems in Patients with Type 1 Diabetes. *Current Diabetes Reports* 2018;18: 88. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1051-z>
6. Bondía J. Páncreas artificial. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2020; 11 (Suppl 1)
7. Viñals C, Beneyto A, Martín-SanJosé JF, Furió-Novejarque C, Bertachi A, Bondia J, Vehi J, Conget I, Giménez M.J Artificial pancreas with carbohydrate suggestion performance for unannounced and announced exercise in Type 1 Diabetes. *Clin Endocrinol Metab*. 2020 Aug 27:dga562. doi: 10.1210/clinem/dgaa562. Online ahead of print.PMID: 32852548.
8. Carlson A, Bode BW, Brazg RL, Christiansen MP, Garg SK, Kaiseman K et al. Safety and Glycemic Outcomes of the MiniMed Advanced Hybrid Closed-Loop (AHCL) System in Subjects with T1D. *Diabetes* 2020 Jun; 69(Supplement 1): <https://doi.org/10.2337/db20-97-LB>
9. Collyns O, Meier R, Betts Z, Chan D, Frampton Ch, Frewen CM et al. Improved Glycemic outcomes with Medtronic MiniMed Advanced Hybrid Closed-Loop delivery: results from a randomized crossover trial comparing automated insulina delivery with predictive low glucosa suspend in people with typ 1 diabetes. *Diabetes* 2020 Jun; 69 (suppl 1): <https://doi.org/10.2337/db20-199-OR>.
10. Breton MD, Kanapka LG, Beck RW, Ekhlaspour L, Forlenza G, Cengiz E et al. A randomized trial of Closed-Loop control in children with type 1 diabetes. *NEJM* 2020;383:836-45. DOI: [10.1056/NEJMoa2004736](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004736)
11. Messer IH, Forlenza GP, Wadwa RP, Weinzimer SA, Sherr JL, Korey K. Bruce H, Buckingham A, et al. The dawn of automated insulin delivery: A new clinical framework to conceptualize insulin administration. *Pediatric Diabetes* 2018;19:14–17. DOI: [10.1111/pedi.12535](https://doi.org/10.1111/pedi.12535)
12. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, Lum JW, Buckingham BA, Kudva YC et al. for the iDCL Trial Research Group* Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *NEJM* 2019;381(18)1707-17. DOI: [10.1056/NEJMoa1907863](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1907863)
13. Cengiz E. Automated Insulin Delivery in Children with Type 1 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am* 49 (2020) 157–166. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.10.012>
14. Forlenza GP, Ekhlaspour L, Breton M, Maahs DM, Wadwa RP, DeBoer M, Messer LH et al. Successful At-Home Use of the Tandem Control-IQ Artificial Pancreas System in Young Children During a Randomized Controlled Trial. *Diabetes tTechnology & Therapeutics* 2019; 21(4). DOI: [10.1089/dia.2019.0011](https://doi.org/10.1089/dia.2019.0011)