

¹Sección de Endocrinología y Diabetes. Hospital San Borja Arriarán. Santiago, Chile.

²Instituto de Investigaciones, Materno Infantil (IDIMI), Escuela de Medicina, Universidad de Chile. Hospital San Borja-Arriarán. Santiago, Chile.

Autores NS y EC no declaran conflictos de intereses; PA declara apoyo financiero limitado para capacitación por parte de SP Medical.

Recibido el 3 de octubre de 2016, aceptado el 9 de enero de 2017.

Correspondencia a:
Dra. Ethel Codner
Instituto de Investigaciones Materno-Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.
ecodner@med.uchile.cl

De la bomba de insulina y el monitoreo continuo de glucosa al páncreas artificial

PAMELA APABLAZA¹, NÉSTOR SOTO¹, ETHEL CODNER²

From insulin pump and continuous glucose monitoring to the artificial pancreas

Technology for diabetes care has undergone major development during recent decades. These technological advances include continuous subcutaneous insulin infusion (CSII), also known as insulin pumps, and real-time continuous glucose monitoring system (RT-CGMS). The integration of CSII and RT-CGMS into a single device has led to sensor-augmented pump therapy and more recently, a technology that has automated delivery of basal insulin therapy, known as hybrid system. These new technologies have led to benefits in attaining better metabolic control and decreasing the incidence of severe hypoglycemia, especially in patients with type 1 diabetes. This review describes the types of technologies currently available or under investigation for these purposes, their benefits and disadvantages, recommendations and the appropriate patient selection for their use. The clinical use of the hybrid system and artificial pancreas seem to be possible in the near future.

(Rev Med Chile 2017; 145: 630-640)

Key words: Blood Glucose Self Monitoring; Insulin Infusion Systems; artificial pancreas.

La historia del desarrollo tecnológico en diabetes se remonta a la década de 1970¹, época en que se utilizó por primera vez un infusor continuo subcutáneo de insulina (ICSI), también conocido como bomba de insulina. En la siguiente década surgió el monitoreo continuo de glucosa (MCG), que permite medir glicemia intersticial en forma continua. Inicialmente el MCG era usado sólo como examen solicitado por el médico y analizado en forma retrospectiva; posteriormente fueron desarrollados equipos que informan niveles de glicemia en tiempo real (MCG-TR).

Hace una década que ICSI y MCG fueron unidos en un sólo dispositivo que tiene la capacidad de infundir insulina y también medir glicemia intersticial, dando paso a lo que se conoce como *Sensor-Augmented Pump Therapy (SAPT)*. Estos equipos inicialmente no tenían

un programa que permitiera suspender el aporte de insulina ante hipoglicemia, pero actualmente existen modelos de SAPT que interrumpen automáticamente la infusión de insulina frente a la predicción de hipoglicemia, tecnología conocida como integrada.

Durante la última década las investigaciones en nuevas tecnologías se han centrado en el desarrollo del páncreas artificial, en que existe un programa computacional que permite aumentar o disminuir el aporte de insulina según los valores de glicemia obtenidos en el MCG.

Este artículo tiene como objetivo describir el estado actual de las tecnologías disponibles y en desarrollo para los pacientes con diabetes, así como aquéllas en vías de comercialización, como es el caso del primer sistema híbrido aprobado para uso clínico.

Tipos de tecnología en diabetes

ICSI

Es un dispositivo electrónico diseñado para entregar insulina de forma continua al tejido subcutáneo. Los ICSI tienen un reservorio de insulina ultrarrápida que al ser entregada al subcutáneo en pequeño volumen de forma continua permite una absorción estable y rápida. Esta infusión reemplaza la secreción fisiológica basal del páncreas en períodos de ayuno e interprandiales. En pacientes previamente tratados con múltiples inyecciones diarias de insulina² (MDI) esta entrega reemplaza la insulina de acción prolongada. La dosis de infusión basal es programada por el especialista en distintos segmentos horarios según los requerimientos del individuo (Figura 1A).

Para las comidas y corrección de hiperglicemia, la insulina es entregada en forma aguda, lo

que se denomina bolos (Figura 1B), y asemeja a la secreción fisiológica prandial del páncreas frente a la ingesta. Con el ICSI los bolos deben ser activamente operados por el paciente, quien debe ingresar al dispositivo la información de glicemia e hidratos de carbono que va a ingerir. Se requiere que el paciente recuerde hacerlo cada vez que va a comer o necesite corregir una hiperglicemia.

El ICSI cuenta con un programa que asiste al paciente en el cálculo de la dosis del bolo, y permite entrega de dosis muy pequeñas aumentando la precisión del tratamiento. Este programa es configurado por el tratante en base a la relación insulina/hidrato de carbono y la sensibilidad a la insulina de cada paciente³. Además, considera la presencia de insulina activa que pueda haber desde el último bolo administrado, permitiendo la entrega de bolos con dosis más precisas que las que pueden ser administradas en pacientes con MDI.

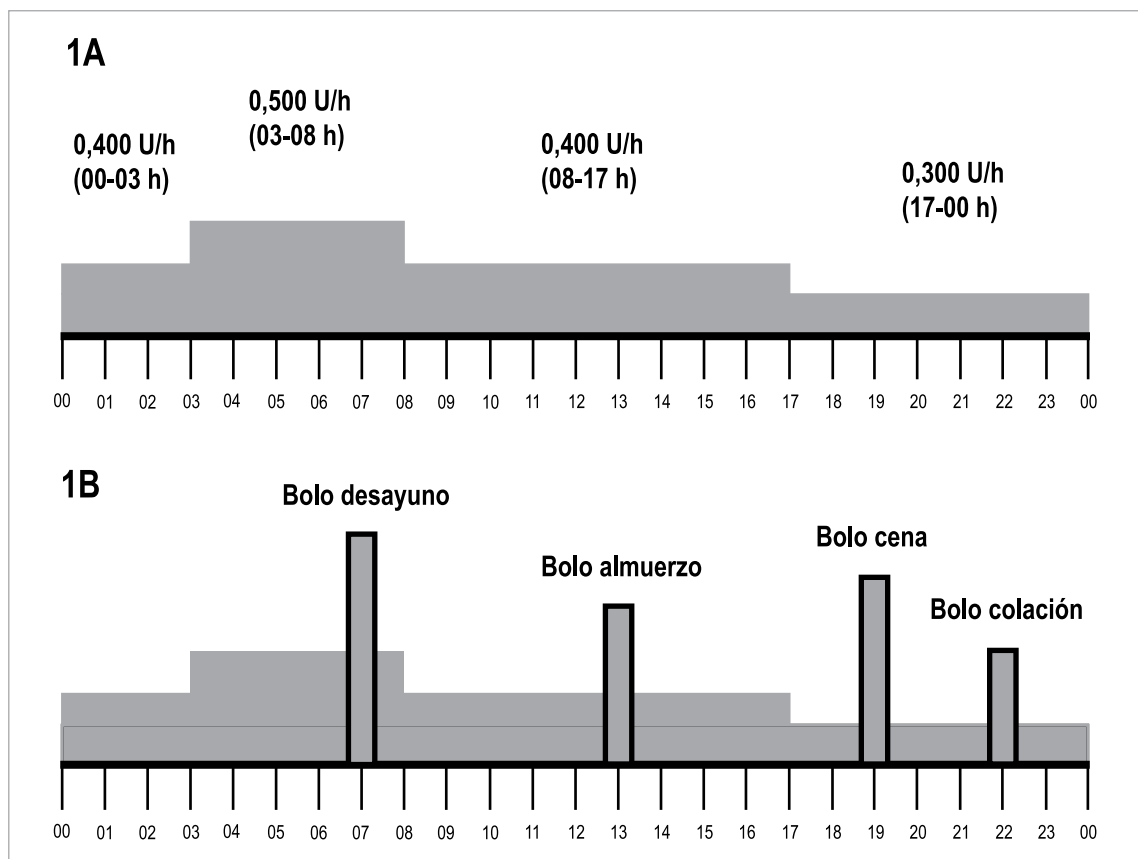


Figura 1. Ejemplo gráfico de la infusión de insulina basal y bolos a lo largo del día. **A.** Infusión de insulina basal con dosis diferenciada en distintos segmentos horarios según requerimientos individualizados del paciente. **B.** Infusión de bolos de insulina antes de cada ingesta y/o corrección de hiperglicemia.

Tabla 1. Características de la terapia con infusor continuo subcutáneo de insulina (ICSI) que permiten una mayor flexibilidad en el tratamiento

1. Administración de insulina a través del catéter lo que permite entrega de múltiples dosis de insulina sin necesidad de inyecciones
2. Aporte de insulina basal en dosis diferenciada a lo largo del día
3. Factibilidad de administrar dosis pequeñas de insulina basal (desde 0,025 U/h) e insulina prandial (desde 0,025 U)
4. Basales temporales permiten aumento o reducción transitoria de la insulina basal para manejar situaciones como el ejercicio y días enfermos. La basal temporal permite cambiar la insulino terapia programada en el ICSI en un porcentaje variable durante un período de tiempo programado
5. Asistente calculador de bolo que ayuda en la entrega de dosis precisas de insulina, considerando los siguientes parámetros individualizados que configura el especialista: <ul style="list-style-type: none"> - Rango de glicemia meta para el día y para la noche - Factor de sensibilidad o corrección (magnitud de descenso de la glicemia en mg/dl que se produce al entregar una unidad de insulina) - Ratio o relación insulina/hidrato de carbono (gramos de hidratos de carbono que metaboliza una unidad de insulina) - Insulina activa (cantidad de insulina del último bolo administrado que aún tiene efecto y que es restada del cálculo del bolo a administrar, lo que evita la acumulación de insulina y el riesgo de hipoglicemia producto de ello)
6. Entrega de insulina prandial (bolos) a diferentes ritmo y duración, lo que permite insulino terapia diferenciada según composición y duración de la absorción de nutrientes de la comida
7. El tratamiento de la hipoglicemia es más fácil ya que el aporte de insulina por el infusor es en pequeñas dosis

En la mejoría del control metabólico asociado al uso de ICSI, el número de bolos diarios y el uso del asistente de bolos son factores importantes en el éxito de esta terapia⁴⁻⁶.

Tras la configuración inicial del ICSI, debe existir continuamente ajustes en los diferentes parámetros que permiten la entrega de insulina basal y prandial, según los patrones glicémicos individualizados en el tiempo.

La Tabla 1 resume las principales ventajas del ICSI que permite ofrecer mayor flexibilidad y precisión en la administración de la insulina. En la Tabla 2 se describen diferentes tipos de ICSI.

MCG

Es un dispositivo electrónico que mide los niveles de glucosa intersticial del tejido subcutáneo cada 5 min, obteniendo 288 mediciones diarias. El MCG está diseñado para determinar la glucosa intersticial usando un sensor con glucosa oxidasa, enzima que cataliza la reacción electroquímica entre glucosa y O₂, obteniéndose una corriente eléctrica en “nano amperios”, que es enviada en forma inalámbrica desde el transmisor al receptor del MCG. Por medio de un algoritmo de calibración la corriente entregada es informada como glicemia en mg/dl⁷. El sensor del MCG es desechable y su vida útil varía de 3 a 14 días, según la marca,

debiendo ser reemplazado por uno nuevo cuando su funcionamiento caduca.

A diferencia de los glucómetros que miden glucosa capilar, el MCG mide glicemia intersticial. Esto hace que exista un desfase fisiológico entre ambos métodos de 5 a 15 min⁸, dado por el tiempo que tarda la glucosa en difundir desde el capilar, a través del intersticio, hasta el sensor ubicado a ese nivel. Este desfase no es importante cuando los niveles de glicemia se mantienen estables, reportándose una diferencia media respecto a la glicemia capilar de 11-14% en los sensores modernos⁹⁻¹¹. En los casos de cambios rápidos en la glicemia en sangre, existe un retraso en la medición de glucosa intersticial obtenido por MCG.

En la Tabla 3 se describen los diferentes tipos de MCG.

SAPT

La unión del ICSI y MCG en un mismo dispositivo dio paso a esta tecnología (Figura 2). Los equipos modernos integran la información de los niveles de glicemia intersticial y la infusión de insulina con un algoritmo computacional que permite la detención en forma automática de la infusión de insulina frente a la hipoglicemia o antes de que ésta ocurra, y la reanuda posteriormente. Existen modelos que reinician la infusión tras

Tabla 2. Tipos de infusores continuos subcutáneos de insulina (ICSI)

Tipo	Descripción	Modelo (Marca)
ICSI estándar	<ul style="list-style-type: none"> - Equipo con reservorio de insulina que aporta la hormona al paciente a través del set de infusión* - Sin monitor continuo de glucosa intersticial - Con o sin comunicación inalámbrica con glucómetro - Con o sin control remoto - Algunos modelos impermeables al agua 	<ul style="list-style-type: none"> - Paradigm 515/715 (Medtronic®) - Accu-Chek Combo (Roche®) - Danna Diabecare ISS/R (Sooil®) - One Touch Ping (Animas®)** - T:flex (Tandem®)**
ICSI tipo "parche"***	<ul style="list-style-type: none"> - Reservorio de insulina desechable con la cánula incorporada que se adhiere a la piel como un parche sin mediar catéter- Control remoto comanda todas las funciones propias de un ICSI. Se comunica inalámbricamente con la parte que va adherida a la piel - Resistente al agua (no el control remoto) - Comunicación inalámbrica con glucómetro 	<ul style="list-style-type: none"> - Omnipod (InsuletCorp®)**
"Sensor-augmented pump therapy" sin auto-suspensión automática de la infusión de insulina	<ul style="list-style-type: none"> - Dispositivo dual con ICSI más monitoreo continuo de glucosa en tiempo real (MCG-TR) - El equipo muestra en su pantalla la glicemia intersticial de forma continua y grafica la información de sus oscilaciones en el tiempo - Además de las alarmas programables propias de todo ICSI cuenta con alarmas programables para el MCG-TR - Requiere dos inserciones con aguja retráctil (no queda en el paciente): una para la cánula del set de infusión y otra para el sensor de glicemia - El sensor se comunica en forma inalámbrica al dispositivo - Al existir hipo o hiperglicemia no hay cambios en la administración de insulina, ya que infusor y monitor de glucosa no están comunicados para modificar la infusión 	<ul style="list-style-type: none"> - Vibe (Animas®)** - T: Slim G4 (Tandem®)**
"Sensor augmented pump therapy" con auto-suspensión automática de la infusión de insulina frente a hipoglicemia	<ul style="list-style-type: none"> - Dispositivo dual con ICSI más MCG-TR - Con comunicación entre el infusor y el monitor de glucosa que permite la suspensión de infusión de insulina frente a hipoglicemia o antes que esta se produzca - Posterior a la suspensión la infusión de insulina se reinicia automáticamente - El protocolo de suspensión y reinicio de la infusión de insulina varía según el modelo de la bomba - No posee la capacidad de modificar automáticamente la infusión de insulina ante hiperglicemia 	<ul style="list-style-type: none"> - Paradigm Veo (Medtronic®) - Minimed 640G (Medtronic®)
"Páncreas artificial y sistema híbrido"	<ul style="list-style-type: none"> - Equipo dual que tiene infusor de insulina y sensor de glucosa - Tiene un programa que integra el aporte de insulina con los niveles de glicemia intersticial - La infusión de insulina cambia ante hipoglicemia e hiperglicemia o según los niveles de glucosa intersticial - En páncreas artificial los bolos prandiales se entregan cuando el paciente informa que existirá una comida - En sistema híbrido el paciente necesita contar hidratos de carbono y utilizar asistente de bolos 	<ul style="list-style-type: none"> - MiniMed 670G (Medtronic®), primer sistema híbrido con aprobación FDA en septiembre de 2016 - Múltiples sistemas en investigación

*Todos los ICSI, con excepción del tipo "parche", entregan la insulina desde el reservorio a través del set de infusión que consta de un catéter plástico de longitud variable. En el extremo final del set se encuentra la cánula que es insertada en el tejido subcutáneo. Reservorio de insulina y set de infusión son insumos desechables que deben ser reemplazados cada tercer día.

**No disponible en Chile.

Tabla 3. Tipos de Monitor Continuo de Glucosa (MCG)

Tipo	Características	Modelo (Marca)
MCG profesional	<ul style="list-style-type: none"> - Lecturas de glicemias ciegas para el paciente - Utilizado como examen tipo "holter" de glicemia - La información se obtiene en forma retrospectiva una vez que es retirado el MCG - Programa computacional entrega la información como reportes que incluye gráficos, curvas y tablas 	<ul style="list-style-type: none"> - Ipro (Medtronic®) - Freestyle libre Pro (Abbott®)*
MCG-TR o personal sin equipo infusor continuo de insulina	<ul style="list-style-type: none"> - De propiedad del paciente - Receptor del MCG con pantalla que muestra los niveles de glicemia intersticial y grafica su tendencia - Algunas marcas con transmisión de la señal a smartphone, que actúa como receptor - Alarmas programables para alertar de niveles o variaciones de glicemia potencialmente riesgosas para el paciente - No está integrado al ICSI - Se debe calibrar con niveles de glicemia capilar 2 a 4 veces al día 	<ul style="list-style-type: none"> - G4 Platinum (Dexcom®) - G5 Mobile (Dexcom®)* - MiniMed Connect (Medtronic®)
MCG-TR o personal integrado con infusor continuo de insulina (SAPT)	<ul style="list-style-type: none"> - De propiedad del paciente - Equipo dual integrado con ICSI con pantalla que muestra los niveles de glicemia intersticial y grafica su tendencia - Puede tener o no sistema de suspensión automática de la infusión de insulina (Tabla 2) - Alarmas programables para alertar de niveles o variaciones de glicemia potencialmente riesgosas para el paciente - Se debe calibrar con niveles de glicemia capilar 2 a 4 veces al día 	<ul style="list-style-type: none"> - Paradigm VEO (Medtronic®) - MiniMed 640G (Medtronic®) - Vibe (Animas®)* - T-slim G4 (Tandem®)*
MCG con sistema Flash	<ul style="list-style-type: none"> - Mide glicemias en tiempo real, pero no tiene receptor con pantalla que grafique todo el tiempo la información de la glicemia - La información es obtenida al pasar cerca del sensor el receptor, que funciona como lector tipo "scanner" - Sin alarmas programables 	<ul style="list-style-type: none"> - Freestyle libre (Abbott®)

*No disponible en Chile.

dos horas de suspensión y otros que la reinician cuando la glicemia regresa a niveles seguros. Los umbrales de glicemia para dicha suspensión son programados individualmente para cada paciente. La auto-suspensión por parte de estos equipos ha demostrado ser segura¹²⁻¹⁴.

Páncreas artificial (PA) y sistema híbrido

Esta modalidad terapéutica se encuentra en investigación, pero en septiembre de 2016 la FDA aprobó el primer sistema híbrido, el equipo MiniMed 670G de la compañía Medtronic®, que se espera esté comercialmente disponible durante el año 2017.

El PA, también conocido como biónico o *closed*

loop, entrega la insulina al celular subcutáneo por un catéter igual al ICSI, pero a diferencia del anterior, cuenta con mayor integración con el MCG, generando un cierre del circuito o *closed-loop*. De esta forma el infusor disminuye y aumenta la entrega de insulina basal según lo que informa el MCG. Frente a las comidas, el paciente debe informar al equipo si la ingesta será habitual, mayor o menor, sin necesidad de contar hidratos de carbono ni medir glicemia capilar.

En el caso del sistema híbrido (Medtronic 670G) el dispositivo integra el sensor con el infusor ajustando en forma automática la entrega de insulina basal, pero el paciente debe continuar ejecutando los bolos, contando hidratos de carbono y midiendo glicemia capilar.

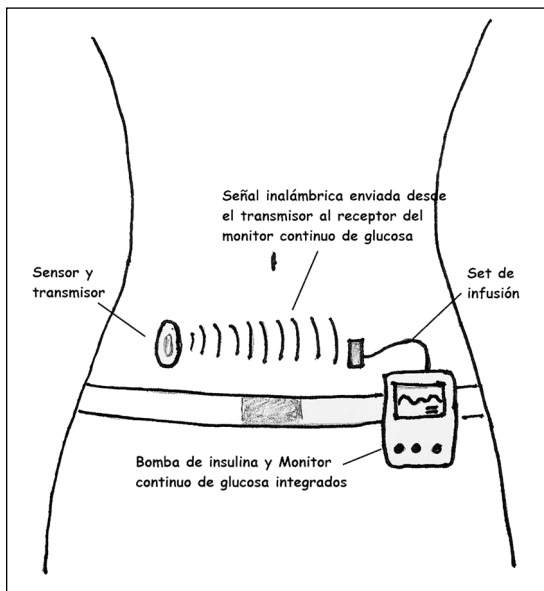


Figura 2. Terapia integrada: infusor continuo subcutáneo de insulina más monitor continuo de glucosa (SAPT). SAPT: Terapia integrada, del inglés *Sensor Augmented Pump Therapy*.

Aunque su nombre sugiere la creación de un páncreas por ingeniería, este tipo de tratamiento dista de ser un páncreas igual al humano¹⁵⁻¹⁶. El paciente debe cambiar el set de infusión y el sensor de glicemia periódicamente y también debe informar al equipo de la ingesta de comida. Además, el PA no se asemeja a la fisiología ya que entrega la insulina a nivel subcutáneo, a diferencia de la situación fisiológica en que se entrega a nivel portal. La leve demora en la absorción de la insulina ultrarrápida desde el subcutáneo también representa una limitación en lograr un verdadero PA. La imprecisión de los sensores que miden glicemia intersticial en lugar de capilar representa otro inconveniente. A pesar de estas limitaciones, los estudios han demostrado disminución de la hipoglicemia y mejoría del control metabólico al comparar PA con SAPT¹⁷.

Existen dos programas computacionales que se han utilizado en el PA, uno creado por un grupo israelí y otro americano. Los estudios iniciales han utilizado sólo insulina, pero más recientemente se han probado sistemas bi-hormonales, con insulina y glucagón, bajo algoritmos de control y liberación de cada hormona por vías separadas.

Los estudios preliminares se realizaron en pacientes hospitalizados, lo que permitió un

mejor ajuste de los algoritmos. Recientemente, se han realizado estudios con sujetos ambulatorios simulando condiciones de la vida real. Actualmente hay al menos 18 dispositivos en estudio, de primera, segunda y tercera generación, los cuales difieren en algunas características como nivel de automatización, control de glicemia, liberación hormonal y en el escenario en que se ha estudiado (hospitalizados o ambulatorios)¹⁸.

Inicio e indicaciones de terapia con ICSI

Los aspectos prácticos para hacer la transferencia desde MDI a ICSI han sido recientemente revisados³. Las características del paciente que lo hacen un buen candidato para uso de ICSI, y las del equipo tratante, se describen en la Tabla 4. Es fundamental que aquél paciente que inicie esta terapia tenga un alto nivel de motivación y compromiso, además de conocimiento y entrenamiento avanzado en diabetes. La edad del sujeto no es un factor limitante del tratamiento con ICSI.

En la indicación de ICSI, deben considerarse elementos de carácter logístico tales como el grado de experiencia del equipo tratante, la necesidad de controles frecuentes al inicio del tratamiento, disponibilidad continua de insumos y soporte técnico permanente por parte del fabricante del dispositivo.

En cuanto a las indicaciones del uso de ICSI, estas se han modificado en el tiempo. Aunque inicialmente se recomendaba de forma más limitada, las guías actuales¹⁹⁻²¹ plantean que aquéllos sujetos que tienen problemas de variabilidad glicémica, hipoglicemia severa o no logran el control metabólico óptimo, entre otras indicaciones, son candidatos a usar tecnología en diabetes (Tabla 5). Así mismo, se plantean que todo sujeto que quiera usar ICSI puede hacerlo si tiene compromiso con su tratamiento y reúne las características descritas en la Tabla 4.

Beneficios del uso del ICSI

Los beneficios de las tecnologías en diabetes dependen del buen uso que le da el paciente, por lo que en gran medida dependen de las características del individuo²⁰. A continuación, se describen los resultados de los principales estudios.

Tabla 4. Características que deben tener los pacientes candidatos a uso de infusor continuo subcutáneo de insulina (ICSI) y su equipo tratante**Características del paciente**

- Adherencia a la insulinoterapia basal-bolo con múltiples inyecciones diarias (≥ 4 inyecciones al día)
- Control frecuente de glicemias capilares (≥ 4 veces al día)
- Motivación en alcanzar un buen control metabólico
- Compromiso y disposición a seguir una terapia, que al menos en su inicio, es más compleja y demandante que la terapia con múltiples dosis de insulina
- Conocer los conceptos básicos de la insulinoterapia basal-bolo
- Dominio en el conteo de hidratos de carbono
- Conocimiento y aplicación de la relación insulina/hidratos de carbono y factor de sensibilidad
- Saber hacer ajustes en la insulinoterapia
- Buena adherencia a las citas y control médico por su equipo tratante
- Contacto frecuente y expedito con el equipo de salud a cargo, compuesto por profesionales expertos en la terapia, en centros de referencia
- Ausencia de patología psiquiátrica, no compensada
- Expectativas realistas de la terapia con ICSI

Características del equipo tratante

- Entrenamiento y experiencia en tecnología en diabetes
- Conocimiento y dominio de los equipos comercialmente disponibles
- Equipo multidisciplinario que incluya enfermera y nutricionista especialistas en entrenamiento avanzado de la diabetes
- Programa estructurado de entrenamiento y controles de pacientes usuarios de tecnología
- Accesibilidad para la asistencia médica las 24 h (al menos los primeros 15 días tras el inicio de la terapia)
- Disponibilidad horaria para los controles ambulatorios (al menos 5 días a la semana)

Modificado del Consenso para el manejo con bomba de insulina. Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AAEC) y Colegio Americano de Endocrinología (ACE) 2014¹⁹, Guía Práctica de tecnología en diabetes de la Endocrine Society 2016²⁰ y Consenso de manejo con bomba de insulina: Experiencia italiana Lazio²¹.

Tabla 5. Indicaciones según nivel de prioridad de los pacientes que se benefician del tratamiento con infusor continuo subcutáneo de insulina (ICSI)**1º Pacientes con DM tipo 1**

- I. Hipoglicemia severa a repetición y/o hipoglicemia asintomática
- II. Alta variabilidad glicémica
- III. Tratamiento con dosis muy pequeñas, con insulinosensibilidad significativa
- IV. Poblaciones especiales, por ejemplo: antes y durante el embarazo, niños, atletas de alto rendimiento
- V. Paciente que pese a esfuerzos de importancia no cumple control metabólico óptimo
- VI. Fenómeno del alba
- VII. Pacientes con gastroparesia
- VIII. Pacientes que después de una cuidadosa evaluación consideran que la bomba sería una herramienta útil para alcanzar y mantener sus objetivos glicémicos, y hacer frente a los desafíos que la diabetes les demanda

2º Pacientes con DM tipo 2 muy seleccionados en tratamiento intensificado con MDI y que no alcanza objetivo control metabólico

Dentro de este grupo existen algunos pacientes con MDI que podrían considerarse candidatos como aquellos con: estilo de vida y horario de actividades/alimentación impredecible (por ejemplo: trabajo en turnos, viajes prolongados frecuentes), insulinoresistencia severa y fenómeno del alba

3º Pacientes seleccionados con otro tipo de diabetes

Por ejemplo, post pancreatoclectomía

Modificado del Consenso para el manejo con bomba de insulina. Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AAEC) y Colegio Americano de Endocrinología (ACE) 2014¹⁹, Guía Práctica de tecnología en diabetes de la Sociedad de Endocrinología 2016²⁰ y Consenso de manejo con bomba de insulina: Experiencia Italia Lazio²¹. MDI: múltiples inyecciones diarias de insulina.

Mejor control metabólico

Diferentes meta-análisis han mostrado que adultos con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) presentan una reducción de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) de -0,3% promedio, al comparar el ICSI con MDI. La mayor reducción se ha visto con SAPT en pacientes con DM1 (-0,68%)²²⁻²³. Si bien la mejoría en el control metabólico parece discreta, esto se debe analizar en el contexto que los pacientes enrolados en estos estudios tienen en general un buen control metabólico al ingreso del estudio.

Reducción de los episodios de hipoglicemia severa (HS)

Uno de los grandes beneficios del uso de tecnología en diabetes es la disminución de la HS o inducida por ejercicio²⁴⁻²⁶, especialmente cuando se utiliza SAPT con sistema de suspensión automática de la infusión frente a hipoglicemia²⁷⁻²⁹. Se recomienda el uso de SAPT, con o sin suspensión automática de insulina, en aquéllos sujetos en que los episodios de HS sean recurrentes y/o no manifiesten síntomas³⁰.

Mejoría en la calidad de vida

Diferentes estudios muestran un impacto positivo sobre la calidad de vida de los usuarios de ICSI o SAPT comparado con MDI²²⁻²³, siendo infrecuente que los pacientes decidan suspender el uso de este tipo de dispositivos y volver a MDI (2-11%)³¹⁻³².

Desventajas del uso de ICSI

Falla del set de infusión. Esta complicación comprende los siguientes problemas: oclusión del catéter, desplazamiento de la cánula fuera del espacio subcutáneo, filtración de insulina, formación de burbujas de aire en el catéter y acomodamiento del catéter o cánula. Estos problemas son más frecuentes cuando el paciente no cumple las recomendaciones en relación a la instalación, cuidado y vigilancia del set de infusión.

Hiperglicemia, cetosis y cetoacidosis diabética (CAD)

En el caso de interrupción accidental del paso de insulina desde el ICSI al espacio subcutáneo, en vista que el aporte insulínico se realiza con análogos

rápidos de insulina, rápidamente se desencadena insulinopenia severa. Con más de 60 minutos de interrupción en la entrega del análogo, ocurre elevación significativa de la glicemia que, de no corregirse, da lugar a formación de cuerpos cetónicos, pudiendo llegar a CAD en pocas horas³³⁻³⁴. Recientemente se ha visto que la incidencia de CAD no es mayor que con MDI al utilizar ICSI modernos³⁵. Esta complicación es prevenible con una adecuada selección y educación del paciente en el manejo del dispositivo y set de infusión.

Infecciones cutáneas y otros eventos adversos en el sitio de infusión

La frecuencia de infección en el sitio de infusión ha ido disminuyendo sustancialmente a través de los años, y recientemente es casi inexistente³⁸⁻³⁹. Cuando se presenta infección esta se da en directa relación con la inadecuada preparación de la piel previa al cambio del set de infusión y/o mantención del mismo por un plazo mayor al recomendado.

Otros eventos adversos cutáneos

La complicación asociada al sitio de infusión más frecuente es la lipohipertrofia, afectando al 26% de los usuarios de ICSI³⁷. La irritación y/o alergia a los adhesivos del set y la hiperpigmentación en el sitio de infusión también son frecuentes y dependen de la sensibilidad cutánea de cada paciente.

Costos

El costo de la terapia con ICSI está dado por el valor del dispositivo mismo y los insumos de uso permanente. Se ha demostrado costo-efectividad del tratamiento con ICSI comparado a MDI al analizar el control metabólico, la menor tasa de HS, prevención de complicaciones crónicas y mejor calidad de vida⁴⁰⁻⁴⁴.

Beneficios del uso del MCG

Mejor control metabólico

Se ha reportado reducción de la HbA1c con el uso de MCG-TR al compararse al auto monitoreo efectuado con glicemia capilar⁴⁵⁻⁴⁷. La mejoría del control metabólico está en directa relación con el uso del sensor, siendo evidente cuando es usado al menos 60-70% del tiempo. Aunque los estudios

han determinado el beneficio de uso de MCG en pacientes que usan ICSI, actualmente un estudio está evaluando el MCG-TR en paciente con terapia MDI (*Multiple Daily Injections and Continuous Glucose Monitoring in Diabetes DIaMonD*).

Reducción de HS

El uso de MCG-TR en el contexto de SAPT con suspensión automática de la infusión de insulina reduce de forma significativa la tasa, duración y severidad de los episodios de hipoglicemia, sin deterioro del control glicémico^{12-14,27-29}.

Desventajas del uso del MCG

Desfase fisiológico

Debido a que el MCG mide la glicemia intersticial, la que tiene un desfase respecto a la medición en sangre capilar, existe imprecisión en la medición frente a variaciones de glicemias mayores a 2 mg/dl/min. Por esta razón, el MCG es considerado un complemento del auto monitoreo de glicemias capilares y no un reemplazo de éste.

Necesidad de calibraciones periódicas

La tecnología actual de MCG requiere que el paciente ingrese al dispositivo 2 a 4 mediciones diarias de glicemia capilar para calibración. El MCG con sistema Flash constituye una excepción ya que es calibrado en fábrica¹⁰.

Necesidad de instalación y cambio periódico del sensor

Uno de los factores que influye en la mala adherencia de algunos pacientes al uso del MCG-TR es la instalación y cambio periódico del sensor, que agrega una tarea adicional a la instalación del set de infusión del ICSI.

Agobio por exceso de información

Para algunos pacientes el exceso de alarmas e información que proporciona el MCG-TR resulta cansador, por lo que en estos casos se recomienda anular o personalizar las alarmas dejando activas sólo aquellas consideradas más importantes.

Costos

El costo del uso de MCG-TR es superior al del auto monitoreo con glicemias capilares. Varios estudios muestran costo efectividad de su uso,

ya sea como tecnología aislada o en contexto de SAPT, basado en la mejoría del control glicémico y la proyección de la prevención de complicaciones crónicas⁴⁸⁻⁵¹.

Conclusión

Las nuevas tecnologías han expandido las alternativas terapéuticas de los pacientes que usan insulino terapia, permitiendo un mejor control metabólico con menor riesgo de hipoglicemia. En el futuro próximo se espera contar comercialmente un con un sistema híbrido que integra en un asa cerrada la medición de glicemia y la infusión de insulina, pero que aún depende parcialmente de las instrucciones del paciente.

Referencias

- Pickup JC, Keen H, Parsons J, Alberti K. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. *Br Med J* 1978; 1 (6107): 204-7.
- Eyzaguirre F, Codner E. Análogos de insulina: en búsqueda del reemplazo fisiológico. *Rev Med Chile* 2006; 134: 239-50.
- Apablaza P, Soto N, Román R, Codner E. *Rev Med Clin Condes* 2016; 27 (2): 213-6.
- Burdick J, Chase H, Slover R, Knievel K, Scrimgeour L, Maniatis A, et al. Missed insulin meal boluses and elevated hemoglobin A1c levels in children receiving insulin pump therapy. *Pediatrics* 2004; 113 (3): 221-4.
- Quirós C, Patrascioiu I, Giménez M, Vinagre I, Vidal M, Jansa M, et al. Assessment of use of specific features of subcutaneous insulin infusion systems and their relationship to metabolic control in patients with type 1 diabetes. *Endocrinol Nutr* 2014; 61 (6): 318-2.
- Gómez A, Grizales A, Veloza A, Marín A, Muñoz O, Rondon M. Factores asociados con el control glucémico óptimo en pacientes tratados con bomba de insulina y monitorización continua de glucosa en tiempo real. *Av Diabetol* 2013; 29 (3): 74-80.
- Gómez A, Marín A. Monitorización continua de glucosa en tiempo real: imprescindible su uso combinado con infusión continua de insulina. *Av Diabetol* 2011; 27 (4): 143-50.
- Mauras N, Fox L, Englert K, Beck RW. Continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Endocrine* 2013; 43 (1): 41-50.
- Damiano E, McKeon K, El-Khatib F, Zheng H, Nathan D, Russell S. A Comparative Effectiveness Analysis of

- Three Continuous Glucose Monitors: The Navigator, G4 Platinum, and Enlite. *J Diabetes Sci Technol* 2014; 8 (4): 699-708.
10. Bailey T, Bode B, Christiansen M, Klaff L, Alva S. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17 (11): 787-94.
 11. Keenan D, Mastrototaro J, Zisser H, Kooper K, Raghavendhar G, Lee S, et al. Accuracy of the Enlite 6-Day Glucose Sensor with Guardian and Veo Calibration Algorithms. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14 (3): 225-31.
 12. Maahs D, Calhoun P, Buckingham B, Chase H, Hramiak I, Lum J. A Randomized Trial of a Home System to Reduce Nocturnal Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37 (7): 1885-91.
 13. Beck R, Raghinaru D, Wadwa R, Chase H, Maahs D, Buckingham B. Frequency of Morning Ketosis After Overnight Insulin Suspension Using an Automated Nocturnal Predictive Low Glucose Suspend System. *Diabetes Care* 2014; 37 (5): 1224-9.
 14. Calhoun P, Buckingham B, Maahs D, Hramiak I, Wilson D, Aye T. Efficacy of an Overnight Predictive Low-Glucose Suspend System in Relation to Hypoglycemia Risk Factors in Youth and Adults With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2016; May 20. En prensa.
 15. Ang K, Tamborlane W, Weinzimer S. Combining glucose monitoring and insulin delivery into a single device: current progress and ongoing challenges of the artificial pancreas. *Expert Opin. Drug Deliv* 2015; 12 (10): 1579-82.
 16. Russell S, El-Khatib F, Sinha M, Magyar K, McKeon K, Goergen L, et al. Outpatient Glycemic Control with a Bionic Pancreas in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371 (4): 313-25.
 17. Thabit H, Tauschmann M, Allen J, Leelarathna L, Hartnell S, Wilinska M, et al. Home Use of an Artificial Beta Cell in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373 (22): 2129-40.
 18. Trevitt S, Simpson S, Wood A. Artificial Pancreas Device Systems for the Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes: What Systems Are in Development? *J Diabetes Sci Technol* 2016; 10 (3): 714-23.
 19. Grunberger G, Abelseh J, Bailey T, Bode B, Handelsman Y, Hellman R, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology Insulin Pump Management Task Force. *Endocr Pract* 2014; 20 (5): 463-89.
 20. Peters A, Ahmann A, Battelino T, Evert A, Hirsch I, Murad M, et al. Diabetes Technology-Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy and Continuous Glucose Monitoring in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016 Sep. En prensa.
 21. Maurizi A, Suraci C, Pitocco D, Schiaffini R, Tubili C, Morviducci L, et al. Position Statement on the management of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII): The Italian Lazio experience. *J Diabetes* 2016; 8 (1): 41-4.
 22. Yeh HC, Brown T, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh Y. Comparative Effectiveness and Safety of Methods of Insulin Delivery and Glucose Monitoring for Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Me* 2012; 157 (5): 336-47.
 23. Golden S, Sapir T. Methods for Insulin Delivery and Glucose Monitoring in Diabetes: Summary of a Comparative Effectiveness Review. *J Manag Care Pharm* 2012; 18 (6 Suppl): S1-17.
 24. Admon G, Weinstein Y, Falk B, Weintrob N, Benzaquen H, Ofan R, et al. Exercise With and Without an Insulin Pump Among Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus. *Pediatrics* 2005; 116 (3): e348-55.
 25. Gómez A, Gómez C, Aschner P, Vellozo A, Muñoz O, Rubio C, et al. Effects of Performing Morning versus Afternoon Exercise on Glycemic Control and Hypoglycemia Frequency in Type 1 Diabetes Patients on Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9 (3): 619-24.
 26. Franc S, Daoudi A, Pochat A, Petit M, Randazzo C, Petit C, et al. Insulin-based strategies to prevent hypoglycaemia during and after exercise in adult patients with type 1 diabetes on pump therapy: the DIABRASPORT randomized study. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17 (12): 1150-7.
 27. Garg S, Brazg R, Bailey T, Buckingham B, Slover R, Klonoff D, et al. Reduction in duration of hypoglycemia by automatic suspension of insulin delivery: The In-Clinic ASPIRE Study. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14 (3): 205-9.
 28. Bergenstal R, Klonoff D, Garg S, Bode B, Meredith M, Slover R, et al. Threshold-Based Insulin-Pump Interruption for Reduction of Hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013; 369 (3): 224-32.
 29. Ly T, Nicholas J, Retterath A, Lim E, Davis E, Jones T. Effect of Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy and Automated Insulin Suspension vs Standard Insulin Pump Therapy on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2013; 310 (12): 1240-7.
 30. Choudhary P, Rickels M, Senior P, Vantghem MC, Maffi P, Kay T, et al. Evidence-Informed Clinical Practice Recommendations for Treatment of Type 1 Diabetes

- Complicated by Problematic Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2015; 38 (6): 1016-29.
31. Barnard K, Skinner T. Qualitative study into quality of life issues surrounding insulin pump use in type 1 diabetes. *Pract Diab Int* 2007; 24 (3): 143-8.
 32. De Vries L, Grushka Y, Lebenthal Y, Shalitin S, Phillip M. Factors associated with increased risk of insulin pump discontinuation in pediatric patients with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2011; 12 (5): 506-12.
 33. Scheen A, Castillo M, Jandrain B, Krzentowski G, Henrivaux P, Luyckx A, et al. Metabolic alterations after a two-hour nocturnal interruption of a continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 1984; 7 (4): 338-42.
 34. Guerci B, Meyer L, Sallé A, Charrié A, Dousset B, Ziegler O, et al. Comparison of metabolic deterioration between insulin analog and regular insulin after a 5-hour interruption of a continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (8): 2673-8.
 35. Realsen J, Goettle H, Chase P. Morbidity and mortality of diabetic ketoacidosis with and without insulin pump care. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14 (12): 1149-54.
 36. Mecklenburg R, Benson E, Benson J, Fredlund P, Guinn T, Metz R, et al. Acute complications associated with insulin infusion pump therapy. Report of experience with 161 patients. *JAMA* 1984; 252 (23): 3265-9.
 37. Pickup J, Yemane N, Brackenridge A, Pender S. Non-metabolic Complications of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion: A Patient Survey. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16 (3): 145-9.
 38. Wheeler B, Donaghue K, Heels K, Ambler G. Family Perceptions of Insulin Pump Adverse Events in Children and Adolescents. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16 (4): 204-7.
 39. Wheeler B, Heels K, Donaghue K, Reith D, Ambler G. Insulin pump-associated adverse events in children and adolescents-a prospective study. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16 (9): 558-62.
 40. St Charles M, Lynch P, Graham C, Minshall M. A cost-effectiveness analysis of continuous subcutaneous insulin injection versus multiple daily injections in type 1 diabetes patients: a third-party US payer perspective. *Value Health* 2009; 12 (5): 674-86.
 41. Roze S, Valentine W, Zakrzewska K, Palmer A. Health-economic comparison of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injection for the treatment of Type 1 diabetes in the UK. *Diabet Med* 2005; 22 (9): 1239-45.
 42. Cohen N, Minshall M, Sharon-Nash L, Zakrzewska K, Valentine W, Palmer A. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin: economic comparison in adult and adolescent type 1 diabetes mellitus in Australia. *Pharmacoeconomics* 2007; 25 (10): 881-97.
 43. Cummins E, Royle P, Snaith A, Greene A, Robertson L, McIntyre L, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010; 14 (11): iii-iv, xi-xvi, 1-181.
 44. Norgaard K, Sohlberg A, Goodall G. Cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion therapy for type 1 diabetes. *Ugeskr Laeger* 2010; 172 (27): 2020-5.
 45. Tamborlane W, Beck R, Bode B, Buckingham B, Chase H, Clemons R, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359 (14): 1464-76.
 46. Bergenstal R, Tamborlane W, Ahmann A, Buse J, Dailey G, Davis S, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363 (4): 311-20.
 47. Battelino T, Conget I, Olsen B, Schütz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2012; 55 (12): 3155-62.
 48. Roze S, Saunders R, Brandt A, De Portu S, Papo N, Jendle J. Health-economic analysis of real-time continuous glucose monitoring in people with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2015; 32 (5): 618-26.
 49. Huang E, O'Grady M, Basu A, Winn A, John P, Lee J. The cost-effectiveness of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33 (6): 1269-74.
 50. Ly T, Brnabic A, Eggleston A, Kolivos A, McBride M, Schrover R, et al. A cost-effectiveness analysis of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension versus standard pump therapy for hypoglycemic unaware patients with type 1 diabetes. *Value Health* 2014; 17 (5): 561-9.
 51. Roze S, Smith-Palmer J, Valentine W, Cook M, Jethwa M, De Portu S, et al. Long-term health economic benefits of sensor-augmented pump therapy vs continuous subcutaneous insulin infusion alone in type 1 diabetes: a U.K. perspective. *J Med Econ* 2016; 19 (3): 236-42.