

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Grado en Medicina
Curso académico 2021- 2022

“Comparativa del control metabólico por grupos de edad en pacientes pediátricos diabéticos tipo 1 en tratamiento con bombas de insulina Minimed 780 G en modo SmartGuard”.

AUTORA: Nayra García Díaz

TUTOR: Dr. Jorge Enrique Gómez Sirvent

CO-TUTOR: Dra. Inés García de Pablo

COLABORADOR:

Prof. Enrique Francisco González Dávila

Departamento: Obstetricia y Ginecología, Pediatría, Medicina Preventiva y Salud Pública, Toxicología, Medicina Legal y Forense y Parasitología.
Servicio de Pediatría
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria
(HUNSC)

ÍNDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS POR ORDEN DE APARICIÓN	1
RESUMEN	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN	5
HIPÓTESIS DE TRABAJO	11
OBJETIVOS	11
MATERIAL Y MÉTODOS	12
Tipo de estudio	12
Criterios de inclusión y exclusión	13
Recogida de datos	14
Análisis estadístico	14
RESULTADOS	16
Características epidemiológicas	16
Parámetros de control glucémico	17
Parámetros de control metabólico	20
Parámetros de adherencia	23
Dosis de insulina	24
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	32
¿QUÉ HE APRENDIDO DURANTE ESTE TFG?	32
AGRADECIMIENTOS	33
BIBLIOGRAFÍA	35
ANEXOS	37

GLOSARIO DE ABREVIATURAS POR ORDEN DE APARICIÓN

- DM1: Diabetes Mellitus tipo 1.
- ISCI: Infusión subcutánea continua de insulina.
- MCG: Monitorización continua de glucosa.
- HbA1c: Hemoglobina glicosilada.
- TR: Tiempo en rango.
- CV: Coeficiente de variación.
- HH: Hiperglucemia grave.
- H: Hiperglucemia leve.
- h: Hipoglucemia leve.
- hh: Hipoglucemia grave.
- IDDM: Insulin Dependent Diabetes Mellitus (Diabetes Mellitus Dependiente de Insulina).
- CSII: Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (Infusión subcutánea continua de insulina).
- CGM: Continuous Glucose Monitoring (Monitorización continua de glucosa).
- DCCT: Diabetes Control and Complications Trial (Ensayo para el control de la diabetes y sus complicaciones).
- HLA: Antígeno leucocitario humano.
- ADA: American Diabetes Association (Asociación Americana de la Diabetes).
- GP: Glucosa plasmática.
- SOG: Sobrecarga oral de glucosa.
- EDIC: Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (Epidemiología de las intervenciones y complicaciones de la diabetes).
- MDI: Múltiples dosis de insulina.
- AAR: Análogos de acción rápida.
- ISPAD: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (Sociedad Internacional de Diabetes pediátrica y adolescente).
- CEIm: Comité de Ética de la Investigación con medicamentos.
- AE: Atención especializada.
- HUNSC: Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.

- GE: Grupos de edad.
- SG: Modo SmartGuard.
- InsTot: Insulina Total.
- InsBas: Insulina Basal.
- InsBol: Bolus de Insulina.
- UI: Unidades Internacionales.

RESUMEN

Introducción: Los sistemas híbridos avanzados de circuito cerrado, constituyen una nueva posibilidad terapéutica para los pacientes pediátricos con DM1. Estos dispositivos integran una terapia de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) y un sistema de monitorización continua de glucosa (MCG). El sistema MiniMed™ 780G de Medtronic en modo SmartGuard se establece como uno de los sistemas híbridos de asa cerrada de reciente comercialización en España.

Objetivo: Comparar los resultados de control metabólico de los pacientes pediátricos distribuidos en dos grupos en función de su edad (prepuberales y puberales), analizando: hemoglobina glicosilada (HbA1c), tiempo en rango (TR), coeficiente de variación (CV) y tiempos en hipo e hiperglucemia. Así como, analizar parámetros de adherencia al tratamiento (uso del sensor y tiempo en modo SmartGuard) y requerimientos de insulina total (basal, bolus).

Material y métodos: El estudio incluye a 33 pacientes (rango de edad 4 -17 años) siendo el 33% pacientes prepuberales y el 67% pacientes puberales. Se lleva a cabo un análisis prospectivo de los pacientes pediátricos portadores del sistema MiniMed™ 780G en modo manual (periodo basal), al mes, a los tres meses y a los seis meses tras el inicio del modo SmartGuard. Los datos sobre el control metabólico y otros parámetros de uso se extraen de los informes generados con el software CareLink™ Personal.

Resultados: Se encontraron diferencias significativas a lo largo del tiempo en: hiperglucemia grave (HH), hiperglucemia leve (H), hipoglucemia leve (h), hemoglobina glicosilada (HbA1c) y tiempo en rango (TR). A su vez, se apreciaron cambios significativos a lo largo del tiempo en función del grupo de edad en el tiempo en modo SmartGuard (SG). También se observaron diferencias significativas entre pacientes prepuberales y puberales en el tiempo en rango (TR).

Conclusión: Los datos obtenidos muestran que el sistema MiniMed™ 780G de Medtronic en modo SmartGuard proporciona un mejor control de la DM1 en el grupo de pacientes prepuberales.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 1, bomba de insulina, pediatría, control metabólico.

ABSTRACT

Introduction: Advanced hybrid closed-loop systems constitute a new therapeutic possibility for pediatric patients diagnosed with insulin dependent diabetes mellitus (IDDM). These devices integrate a continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy and a continuous glucose monitoring (CGM) system. Medtronic's MiniMed™ 780G system in SmartGuard mode establishes itself as one of the most recently marketed closed-loop hybrid system in Spain.

Objective: To compare the metabolic control results of pediatric patients divided into two groups based on their age (prepubertal and pubertal) with the Minimed 780 G insulin pump in SmartGuard mode, analyzing the following biomarkers: glycosylated hemoglobin (HbA1c), time in range (TIR), coefficient of variation (CV) and times in hypoglycemia and hyperglycemia. In addition to these data, the parameters related to sensor use, time in SmartGuard mode and total (basal and bolus) insulin dose are also studied.

Material and methods: The study includes 33 patients (range 4-17 years) with 33% prepubertal patients and 67% pubertal patients. A prospective analysis of pediatric patients is performed with the MiniMed™ 780G system in manual mode (baseline) and also at one, three months, and six months after initiation of SmartGuard mode. Data on their metabolic control and other usage parameters are extracted from reports generated with the CareLink™ Personal software.

Results: Significant differences were found over time in the following parameters: severe hyperglycaemia (HH), mild hyperglycaemia (H), mild hypoglycaemia (h), glyated haemoglobin (HbA1c) and time in range (TIR). In turn, significant changes over time by age group were also observed in time in SmartGuard mode (SG). Significant differences were also observed between prepubertal and pubertal patients in time in range (TIR).

Conclusions: The current data show that the Medtronic MiniMed™ 780G system in SmartGuard mode provides better control of IDDM in the prepubertal patient group.

Keywords: Type 1 diabetes mellitus, Insulin pump, Pediatrics, Metabolic control.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es la forma más frecuente de diabetes en la edad pediátrica. Es una enfermedad crónica que está causada por una alteración inmunológica que lleva al propio organismo a destruir las células beta del páncreas, especializadas en la fabricación de insulina. Esta circunstancia se traduce en un déficit de insulina que causa hiperglucemia crónica (en ayunas y postprandial) provocando complicaciones agudas y crónicas ⁽¹⁾.

Las complicaciones agudas son aquellas que se producen en un momento determinado del tiempo, entre ellas, encontramos la hipoglucemia y la hiperglucemia con o sin cuerpos cetónicos. Al haber glucosa en sangre, pero ésta no poder ser aprovechada por las células ante la ausencia de insulina, se obtiene la energía a través de los ácidos grasos, produciéndose cuerpos cetónicos. Si esta situación se mantiene en el tiempo, los cuerpos cetónicos se acumulan en exceso, alteran el pH sanguíneo y producen una situación grave de cetoacidosis.

Las complicaciones crónicas aparecen como consecuencia de la hiperglucemia crónica, esta circunstancia ocasiona la obstrucción de los vasos sanguíneos de calibre inferior, de ahí que las primeras complicaciones sean las microvasculares afectando a ojo y riñón fundamentalmente, y generando la retinopatía o nefropatía diabética. No se puede predecir al cabo de cuántos años aparecen, pero sí se ha demostrado que el riesgo de sufrir estas complicaciones disminuye con un buen control glucémico con terapia intensiva como ya recogía el estudio del Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) en 1993 ⁽²⁾.

Las causas de destrucción de las células beta del páncreas son variadas: virus, agentes químicos, autoinmunidad cruzada o, incluso, una predisposición genética. En la fisiopatología de la DM1 se describen las tres siguientes etapas:

- 1ª etapa: En ella comienza la enfermedad aunque no aparecen síntomas y la glucemia sanguínea permanece dentro de límites normales. La presencia de autoanticuerpos frente a dianas de las células beta del páncreas nos confirma que el proceso inmune ha comenzado ⁽³⁾.

- 2ª etapa: Continúa el proceso autoinmune y dada la pérdida de células beta (<50%) los niveles de glucemia comienzan a ser anormales.

- 3ª etapa: La pérdida significativa de células beta (>50%) hace que los síntomas aparezcan de forma más evidente.

Se ha demostrado que varios antígenos del HLA (antígeno leucocitario humano) se relacionan con la DM1. Además en el momento del diagnóstico, más del 80% de los pacientes presentan anticuerpos contra antígenos citoplasmáticos o de membrana de las células β pancreáticas como la descarboxilasa del ácido glutámico 65 y 67 (GAD65 y 67), la proteína de choque térmico 65 (Hsp-65), y contra insulina.

Los factores ambientales también juegan un papel crucial en el desarrollo de esta enfermedad. Los virus más probablemente relacionados con la DM1 son los enterovirus, rotavirus, citomegalovirus y el de la rubéola. Sin embargo, se puede afirmar que los genes tienen un efecto mayor en la edad infantil y los factores ambientales ganan importancia en la edad adulta, si bien la combinación de ambos factores es indispensable en el desarrollo de la enfermedad.

Aunque la DM1 puede aparecer a cualquier edad, los picos de aparición se sitúan alrededor de los 5-7 años y en la pubertad. Diversos estudios han observado un aumento lineal en las tasas de incidencia de DM1 a nivel mundial que se calcula de 2,1-3,4% por año, en especial en el grupo de 0 a 4 años.

Según la American Diabetes Association (ADA), para el diagnóstico de la DM1, los pacientes deben cumplir al menos uno de estos criterios:

- Glucosa plasmática (GP) en ayunas ≥ 126 mg/dl, estableciendo como ayuno la ausencia de aporte calórico durante al menos 8 horas.
- Glucosa plasmática a las 2 horas tras una sobrecarga oral de glucosa (SOG) ≥ 200 mg/dl.
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 6,5$ %.
- Glucosa plasmática aleatoria ≥ 200 mg/dl en un paciente con polifagia, polidipsia y/o poliuria.

El tratamiento de los pacientes pediátricos con DM1 constituye un gran reto. A la necesidad de administración de insulina exógena se le suman una serie de aspectos diferenciadores en el manejo de niños y adolescentes con esta afección: los cambios en la sensibilidad a la insulina relacionados con el crecimiento físico y la maduración sexual, la capacidad de cuidarse a sí mismo, la supervisión en el ambiente escolar, la especial

vulnerabilidad neurológica frente a las hipoglucemias e hiperglucemias y los posibles efectos neurocognitivos adversos de la cetoacidosis diabética ⁽⁴⁾. Además a todo ello, se le añaden los patrones irregulares de ingesta y ejercicio de este colectivo, la imposibilidad de verbalizar la hipoglucemia en muchos casos y los cambios hormonales de la pubertad que pueden afectar al control glucémico. Todo ello hace que el manejo de estos pacientes presente cierta dificultad y sea necesario implantar un plan de tratamiento óptimo con la colaboración de todo su entorno. Uno de los pilares actuales de dicho tratamiento es el tratamiento intensivo instaurado a edades tempranas, puesto que ya el estudio EDIC (continuación del ya mencionado DCCT) demostró los beneficios clínicos a largo plazo, siendo especialmente importante el grado de control durante los primeros años de tratamiento.

En torno a ello, las terapias de insulina han ido evolucionando con el paso de los años, consiguiéndose ejemplares más purificados y humanos, así como análogos de insulina tanto de acción rápida como prolongada con un perfil de acción más fisiológico. En este sentido, los sistemas de monitorización subcutánea continua de glucosa (MCG) permiten conocer mejor el perfil de acción de la insulina y las necesidades de cada paciente para alcanzar un buen control de la diabetes. Se encargan de aportar información de glucosa intersticial en tiempo real, permiten conocer información valiosa sobre los tratamientos implementados y cuentan con sistemas de alarma que advierten al paciente ante situaciones de hiperglucemia o hipoglucemia.

La forma de administración de la insulina se puede llevar a cabo a través del régimen basal/ bolos con múltiples dosis de insulina (MDI) donde se cubren las necesidades basales con insulina lenta y las ingestas y correcciones de las hiperglucemias con insulina rápida. Otra forma de administrar la insulina es a través de terapia con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI), también conocida como bomba de insulina. Los primeros sistemas de tratamiento con ISCI que aparecieron en el mercado fueron los sistemas “abiertos”. Se trataba de un sistema que intentaba simular el patrón fisiológico de secreción pancreática con una administración basal ajustada por el profesional sanitario por tramos a lo largo de las 24 horas del día y la administración de insulina por parte del propio paciente en forma de distintos tipos de bolos preprandiales o para la corrección de hiperglucemias. Utilizaban un único tipo de insulina, los análogos de acción rápida (AAR), que tenían un inicio de acción de 5 a 15 minutos, un tiempo de acción corto de 3 horas y una menor variabilidad de absorción que permiten mejorar el control glucémico

postprandial. Actualmente, se han introducido los análogos de insulina de acción ultrarrápida (Fiasp®) que junto a los análogos de acción rápida ya utilizados (Novorapid®) constituyen las dos alternativas prioritarias que se utilizan en esta terapia.

En el caso de los niños más pequeños, con edad inferior a 6 años, nos permite programar tasas basales muy bajas y variables para minimizar el riesgo de hipoglucemia nocturna. Asimismo, permite administrar pequeños bolos correctores para corregir hiperglucemias. En este sentido, la mayoría de los estudios realizados en niños tratados con ISCI han demostrado una mejoría, fundamentalmente al inicio del tratamiento, de los niveles de HbA1c ⁽⁵⁾.

Como resultado de los progresos que se han producido, surgen los sistemas integrados (ISCI+MCG), es decir, sistema de MCG integrado en ISCI. Estos sistemas inicialmente actuaban únicamente con parada de la infusión de insulina en predicción de hipoglucemia. Posteriormente, los sistemas híbridos proporcionan un ajuste automático de la insulina, tanto ante la hipoglucemia como ante la hiperglucemia. A pesar de que estos sistemas son “automáticos”, todavía el paciente tiene que actuar introduciendo los datos de la ingesta para un correcto cálculo de los bolus de comida a administrar. Se denominan sistemas híbridos avanzados de asa cerrada, donde el término “híbrido” hace referencia a esa necesidad de introducir datos de la ingesta por parte del paciente, mientras que el término “avanzado” hace referencia a la capacidad del sistema para administrar bolus correctores automáticos cuando la glucemia alcanza ciertos límites.

La tendencia en estos últimos años ha sido la aparición de sistemas más precisos en los que la interacción del paciente sea cada vez menor. De esta forma aparece en junio de 2020 el sistema Medtronic MiniMed™ 780G. Esta bomba de insulina la componen el sistema de MCG Guardian™ Sensor 3 y un algoritmo automático o SmartGuard™. Es decir, se trata de un sistema híbrido de “asa cerrada” que ajusta la insulina basal y realiza correcciones automáticamente gracias a un algoritmo matemático integrado en el software. Gracias a la MCG en tiempo real y al software interno de las ISCI, se realiza un cálculo automático cada 5 minutos en la infusión de insulina basal para mantener la glucemia intersticial en rango objetivo. Sin embargo, sigue siendo necesaria el contaje de carbohidratos por parte del paciente para el requerimiento de insulina prandial.

El dispositivo lo componen la propia bomba, en cuyo interior se aloja un reservorio donde se inyectará la insulina a través de una jeringa, un set de infusión que ha de ser reemplazado cada 2 ó 3 días en condiciones de asepsia y un sensor de monitorización continua de glucosa. Además, los datos del control glucémico se reciben en tiempo real tanto en la pantalla de la propia bomba como en un dispositivo móvil vinculado.

Asimismo, a través de la plataforma CareLink™ Personal se pueden descargar diariamente los datos obtenidos de cada paciente. Ello hace que el cuidador o profesional sanitario puede acceder de manera remota a los datos de cada paciente, conociendo el % de hiperglucemia grave (> 250 mg/dl), el % de hiperglucemia leve (glucemias entre 180 y 250 mg/dl), el % de tiempo en rango (glucemias entre 70 y 180 mg/dl) y el % de hipoglucemia leve (glucemias entre 54 y 70 mg/dl).

También esta plataforma registra el % de tiempo en el que la bomba ajusta automáticamente la infusión de insulina según los valores establecidos (modo manual o basal) o los valores de glucosa que le proporciona el sensor (modo smartguard), el % de tiempo en el que el paciente utiliza el sensor, la media de glucemia y desviación estándar que permite calcular el grado de variabilidad glucémica (coeficiente de variación), así como las dosis diarias de insulina total que consume el paciente o la cantidad de bolus basales o correctores.

El sistema Medtronic MiniMed™ 780G presenta ventajas respecto al dispositivo comercializado previamente por la misma compañía, sistema Medtronic MiniMed™ 670G. Ambos son sistemas integrados, sin embargo, el sistema Minimed 780G además de regular la glucemia basal en tiempo real, se encarga de poner microbolus correctores cuando el paciente va a entrar en hiperglucemia, lo que no hacía el dispositivo previo. Además el sistema Medtronic MiniMed™ 780G dispone de conectividad bluetooth y ofrece la aplicación móvil MiniMed™ Mobile app.

Existen estudios del sistema Minimed 670G que demuestran que la glucemia mejora después del inicio del modo automático tanto en la población pediátrica como en los adolescentes. Estas mejoras incluyen un mayor tiempo en rango (TR, 70-180 mg / dL), variabilidad glucémica reducida y menor hemoglobina glicosilada (HbA1c). Sin embargo, en la práctica pediátrica, la proporción de tiempo que los pacientes pasan en el modo automático varía considerablemente. Los pacientes informan que el sistema 670G

sale con frecuencia del modo automático al manual por hiperglucemia sostenida, por no calibrar el sensor en el momento adecuado o porque el sensor no hace lecturas correctas.

En este sentido, se pretende que los nuevos sistemas automatizados de administración de insulina, entre ellos el sistema Minimed 780G reduzcan las salidas del modo automático, ya que el aumento de proporción de tiempo en el modo automático híbrido de circuito cerrado se asocia con un mejor control glucémico en estos pacientes.

Los primeros estudios sobre el rendimiento del sistema Minimed 780G se han realizado en población adulta y en ellos se concluye que la mayoría de los usuarios de este sistema lograron un TR > 70% y una HbA1c < 7%, minimizando a su vez el número de hipoglucemias.

La International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), recomienda en la edad pediátrica una hemoglobina glicosilada (HbA1c) < 7,5 % y si no se produjeran demasiadas hipoglucemias, este parámetro podría ser < 6,5%. Para los usuarios de bombas de insulina, las distintas sociedades sobre diabetes, sugieren como criterios de buen control metabólico un coeficiente de variación < 36%, una glucemia media < 155 mg/dl, un % de tiempo en rango $\geq 70\%$, un % de hipoglucemias leves < 5% y un % de hiperglucemia leve < 25%.

Recientemente y coincidiendo con la realización de este trabajo de investigación, se ha publicado un estudio italiano de Tornese et al ⁽⁶⁾ donde se evalúa, en 44 pacientes con un rango de edad de 2 a 21 años, la efectividad de los sistemas híbridos avanzados de asa cerrada (como el sistema MiniMed™ 780G en modo SmartGuard) frente a los sistemas híbridos estándar de circuito cerrado.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Como **hipótesis** de nuestro estudio se formula lo siguiente:

“El grupo de paciente prepuberales con edades comprendidas entre los 4 y los 9 años, que inicie el modo automático con la bomba de insulina Minimed 780 G, obtendrá mejor control metabólico en relación al grupo de pacientes puberales”.

Ello se traducirá en:

- Disminución del % de hemoglobina glicosilada (HbA1c).
- Aumento del % de tiempo en rango
- Disminución del % del coeficiente de variación (CV)
- Disminución del % de los tiempos en hipoglucemia e hiperglucemia.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es comparar los resultados de control metabólico de pacientes pediátricos agrupados por edades (prepuberales y puberales) portadores de la bomba de insulina Minimed 780 G en modo SmartGuard, basándonos en los siguientes parámetros de control metabólico:

- Hemoglobina glicosilada (HbA1c)
- Tiempo en rango (TR)
- Coeficiente de variación (CV)
- Tiempos en hipo e hiperglucemia.

Asimismo, como objetivo secundario se comparan entre ambos grupos de edad el tiempo de uso del sensor y el tiempo que permanecen estos pacientes en modo SmartGuard con la bomba de insulina Minimed 780G.

Además se cotejan las dosis de insulina total que utilizan pacientes prepuberales y puberales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio de cohortes prospectivo con una muestra de 33 pacientes en edad pediátrica con DM1, portadores del sistema MiniMed™ 780G de Medtronic en modo SmartGuard. Los sujetos de estudio son los pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 que acuden a consultas de Endocrinología pediátrica del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria entre el 18 de Febrero de 2021 y el 16 de Marzo de 2022.

El total de 33 pacientes se divide en dos grupo de edades: prepuberales (edades comprendidas entre los 4 y los 9 años), correspondiendo 11 pacientes a este grupo; y en puberales (edades comprendidas entre los 10 y los 17 años), correspondiendo 22 pacientes a este segundo grupo.

Los parámetros de control metabólico a evaluar son la hemoglobina glicosilada (HbA1c), el tiempo en rango (TR), el coeficiente de variación (CV) y los tiempos en hipoglucemia e hiperglucemia haciendo un seguimiento de 6 meses a cada uno de los pacientes. Para ello, se registran los parámetros anteriormente citados en el momento previo a la utilización de la bomba de insulina en modo automático (periodo basal), al mes, a los 3 meses y a los 6 meses de tratamiento con dicho dispositivo en el modo automático.

Asimismo para valorar la adherencia al tratamiento se comparan los tiempos de uso del sensor y los tiempos en modo SmartGuard entre los dos grupos de edad. También se valoran las necesidades de insulina total, basal y en bolus para ambos grupos de edad en el periodo basal, al mes, a los 3 meses y a los 6 meses tras la entrada del dispositivo en modo SmartGuard.

Previo al inicio de este trabajo de investigación se solicita aprobación al Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, obteniéndose dictamen favorable del que se adjunta copia en el anexo 1.

Además, este estudio fue propuesto como trabajo de fin de grado ante la facultad de Ciencias de la Salud, sección de Medicina de la Universidad de La Laguna para la convocatoria 2021-2022, dejando constancia de ello en el anexo 2.

Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión de nuestro estudio son los siguientes:

Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 con edades comprendidas entre los 4 y los 17 años que iniciaron tratamiento con bomba de insulina Minimed 780 G en modo automático en las consultas de Endocrinología pediátrica del Servicio de Pediatría del HUNSC por alguno de los siguientes motivos:

- Pacientes con diabetes mellitus tipo 1 con mal control metabólico ($> 7,5\%$ en niños) tras más de seis meses en tratamiento en régimen de inyecciones múltiples (mínimo cuatro diarias), requiriendo ajustes frecuentes de la dosis de insulina.
- Pacientes con inestabilidad glucémica o perfil glucémico caótico (historia de hipoglucemia recurrente, grave, frecuente o inadvertida y/o amplias variaciones en la glucemia preprandial) a pesar del tratamiento y colaboración del paciente apropiados.
- Pacientes con dificultades graves de control nocturno con fenómeno del alba y/o glucemias basales elevadas (superiores a 200mg/dl).
- Pacientes con tipo de vida irregular y horarios de ingesta variables y/o difíciles de prever.
- Pacientes con presencia de complicaciones crónicas precoces y de evolución acelerada.
- Pacientes con alergia, lipodistrofia y/u otras alteraciones relacionadas con la inyección subcutánea de insulina.

Los criterios de exclusión establecidos son los siguientes:

- Pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en tratamiento con MDI (múltiples dosis de insulina).
- Pacientes en tratamiento con la bomba de insulina Minimed 780 G en modo manual u otros sistemas ISCI
- Pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 que no estén en el rango de edades comprendido entre los 4 y los 17 años.

Recogida de datos

Se utiliza el programa Drago AE que se emplea en la práctica clínica en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria para acceder a las historias clínicas de los pacientes y obtener los siguientes datos: edad, sexo, tiempo de evolución de la diabetes mellitus y controles metabólicos previos a la fecha de entrada en el modo SmartGuard del sistema MiniMed™ 780G.

Además se accede a la plataforma CareLink™ Personal, se obtienen informes de evolución de 14 días de nuestros pacientes donde aparecen los parámetros de control metabólico, las variables de adherencia al tratamiento (uso de sensor y % en modo en SmartGuard), así como las dosis de insulina total, basal y bolus. Se tiene en cuenta para la recogida de dichos parámetros las fechas que corresponden con el periodo basal (antes de la entrada en modo SmartGuard) y las fechas que corresponden con el mes, los 3 meses y los 6 meses de tratamiento de cada paciente.

Análisis estadístico

En nuestro estudio contamos con variables categóricas (sexo y dispositivos previos) que son resumidas mostrando las frecuencias y sus respectivos porcentajes; y con variables continuas (edad, tiempo de evolución de la DM1, TR, CV, tiempos en hipoglucemia e hiperglucemia, uso del sensor, tiempo en modo SmartGuard y dosis de insulina) para las que tras comprobar su normalidad a través del test de Kolmogorov-Smirnov, se proporciona su media y desviación típica.

La comparación de las diferentes características analizadas, con respecto a los grupos de edad, se realiza por medio del test de la chi-cuadrado, usando en el caso particular de tablas 2x2, la corrección de Yates. Las posibles diferencias de las variables continuas con respecto a los grupos de edad se analizan con la t-student.

El estudio longitudinal de las variables objetivo se lleva a cabo con un análisis de la varianza de medidas repetidas (MR-ANOVA) incluyendo la edad como un factor. El estudio de los efectos intra-sujeto, variaciones de los individuos a lo largo del tiempo, se lleva a cabo con el análisis del efecto simple del tiempo y de la interacción tiempo por grupos de edad. Esta última nos permite analizar si la evolución a lo largo del tiempo de la variable de estudio varía con respecto al factor considerado. De igual forma, se incluyen

las comparaciones por el método de diferencia entre el primero y el segundo periodo y la comparación con periodos consecutivos.

Además, se analiza el efecto inter-sujeto, comparaciones entre sujetos sin tener en cuenta el tiempo, lo cual permite evaluar si los niveles del factor considerado están afectando a las diferentes variables respuestas analizadas.

Todos los análisis se llevan a cabo con el SPSS v.25 (IBM SPSS Statistics) y Microsoft Excel 2016, considerando que un resultado es significativo cuando p-valor es $< 0,05$.

RESULTADOS

✓ Características epidemiológicas

Se analizan 33 pacientes: 33% (n=11) pacientes prepuberales y 67% (n=22) pacientes puberales. De esos 11 pacientes prepuberales: 3 mujeres y 8 varones; de los 22 pacientes puberales: 8 mujeres y 14 varones.

El tiempo medio de evolución de la diabetes es de $4,5 \pm 1,7$ años en los pacientes prepuberales y $9,3 \pm 3,9$ años en los pacientes puberales (Tabla 1).

En la totalidad de la muestra se encuentran un total de 3 pacientes en tratamiento previo con MDI: 2 pacientes prepuberales y 1 paciente puberal; 22 pacientes con el dispositivo MiniMed™ 640G: 6 pacientes prepuberales y 16 pacientes puberales; así como 8 pacientes con el dispositivo MiniMed™ 670G: 3 pacientes prepuberales y 5 pacientes puberales.

La media de los parámetros de control metabólico del total de pacientes de la muestra en el periodo basal es TR de $61,1 \pm 12,9$ %; HbA1c $7,2 \pm 0,4$ % y CV $33,3 \pm 4,7$ %.

Tabla 1. Características iniciales de los pacientes distribuidos por grupos de edad.

	Edad		p-valor	Total (N=33)
	Prepuberales (N=11)	Puberales (N=22)		
Sexo, n (%)	-	-	0,602	-
Mujeres	3(27)	8(73)	-	11(33)
Varones	8(36)	14(64)	-	22(67)
Duración DM1	$4,5 \pm 1,7$	$9,3 \pm 3,9$	0,001*	$7,74 \pm 4,0$
Dispositivo, n (%)	-	-	0,382	-
MDI	2 (67)	1 (33)	-	3 (9)
640	6 (27)	16 (73)	-	22 (67)
670	3 (38)	5 (62)	-	8 (24)
TR (%)	$54,3 \pm 15,9$	$64,5 \pm 9,9$	0,031*	$61,1 \pm 12,9$
HbA1c (%)	$7,3 \pm 0,5$	$7,2 \pm 0,3$	0,565	$7,2 \pm 0,4$
CV (%)	$34,9 \pm 7,3$	$32,6 \pm 2,6$	0,202	$33,3 \pm 4,7$

*Valores estadísticamente significativos. DM1 (Diabetes Mellitus tipo 1), MDI (Múltiples dosis de insulina), TR (Tiempo en rango), HbA1c (Hemoglobina glicosilada), CV (Coeficiente de variación).

✓ Parámetros de control glucémico

Se realiza un estudio comparativo de los parámetros de control glucémico (hiperglucemia grave, hiperglucemia leve, tiempo en rango, hipoglucemia leve e hipoglucemia grave) del grupo de pacientes prepuberales y del grupo de pacientes puberales en el periodo basal, al mes de la entrada de la bomba en modo SmartGuard, a los tres meses y a los seis meses (Tabla 2).

Tabla 2. Porcentaje de tiempo en los diferentes rangos de glucemia distribuidos por grupos de edad en los cuatro periodos estudiados.

	Basal	1 mes (SG)	3 meses (SG)	6 meses(SG)	p- valor	
					Tiempo	Tiempo por GE
HH (%)	-	-	-	-	0,007*	0,802
Prepuberales	9,1 ± 7,4	5,9 ± 2,9	7,3 ± 5,4	6,2 ± 5,6	-	-
Puberales	6,7 ± 4,4	3,7 ± 2,5	4,5 ± 3,4	5,1 ± 3,4	-	-
H (%)	-	-	-	-	0,000*	0,165
Prepuberales	33,7 ± 15,7	23,3 ± 5,1	24,8 ± 7,7	22,4 ± 5,2	-	-
Puberales	26,8 ± 7,1	20,4 ± 5,5	22,8 ± 5	22,0 ± 5,6	-	-
TR (%)	-	-	-	-	0,000*	0,175
Prepuberales	54,4 ± 15,9	68,2 ± 6,8	65,8 ± 11,1	69,4 ± 9,0	-	-
Puberales	64,5 ± 9,9	74,1 ± 7,2	71,5 ± 7,2	71,4 ± 7,9	-	-
h (%)	-	-	-	-	0,022*	0,506
Prepuberales	2,1 ± 2,1	2,3 ± 1,8	1,5 ± 2,1	1,4 ± 1,6	-	-
Puberales	1,7 ± 1,1	1,4 ± 0,9	1,0 ± 0,9	1,3 ± 0,9	-	-
hh (%)	-	-	-	-	0,812	0,691
Prepuberales	0,6 ± 1,4	0,4 ± 0,7	0,5 ± 1,2	0,6 ± 1,5	-	-
Puberales	0,4 ± 0,6	0,4 ± 0,7	0,2 ± 0,4	0,2 ± 0,5	-	-

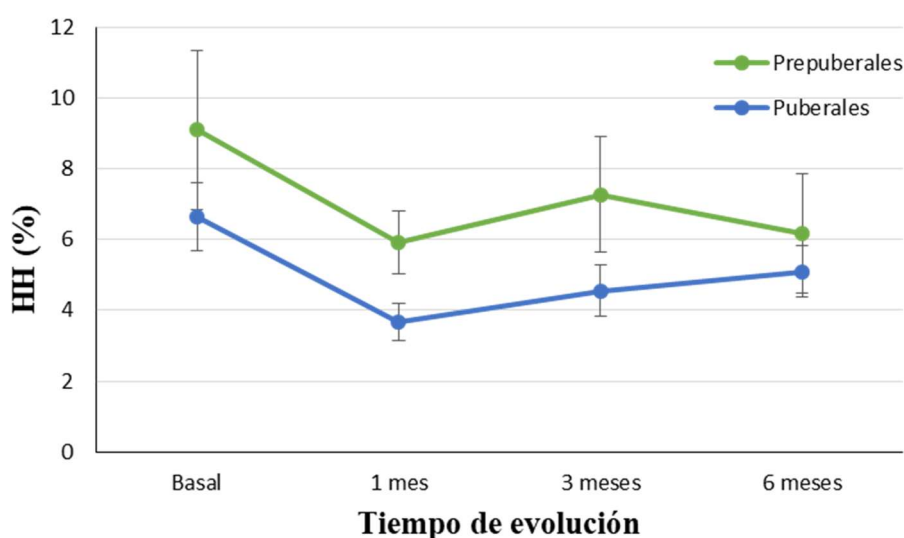
*Valores estadísticamente significativos. SG (Modo SmartGuard), GE (Grupo de edad), HH (Hiperoglucemia grave), H (Hiperoglucemia leve), TR (Tiempo en rango), h (Hipoglucemia leve), hh (Hipoglucemia grave).

En cuanto al porcentaje de tiempo en hiperglucemia grave (HH), se producen diferencias estadísticamente significativas a lo largo del tiempo ($p = 0,007$). Concretamente, esta diferencia se observa entre el primer mes y el periodo basal ($p = 0,001$), sin mostrar ninguna otra diferencia significativa en el resto de los periodos (Anexo 3 Tabla 6). Se produce un descenso del porcentaje de tiempo en hiperglucemia grave (HH) en los pacientes prepuberales, teniendo en el periodo basal cifras de $9,1 \pm 7,4$ % y alcanzando en el primer mes cifras de $5,9 \pm 2,9$ % para alcanzar a los 6 meses una cifra de $6,2 \pm 5,6$ %. Respecto a los pacientes puberales, también se observa un descenso en el porcentaje de tiempo en hiperglucemia grave (HH) pasando del $6,7 \pm 4,4$ % al $3,7 \pm 2,5$ % durante el

primer mes, luego se produce un ligero ascenso alcanzando al sexto mes cifras de $5,1 \pm 3,4$ %. (Gráfica 1).

También queda reflejado que no existen diferencias significativas condicionadas por grupos de edad ($p = 0,802$), es decir, la evolución a lo largo del tiempo por grupo de edad es similar tanto en pacientes prepuberales como puberales (Gráfica 1). En las pruebas de inter – sujetos, se produce variación, aunque esta es la misma entre pacientes prepuberales y puberales ($p = 0,075$) (Anexo 3 Tabla 7).

Gráfica 1. Evolución de Hiperglucemia grave (HH) a lo largo del tiempo en función del grupo de edad.

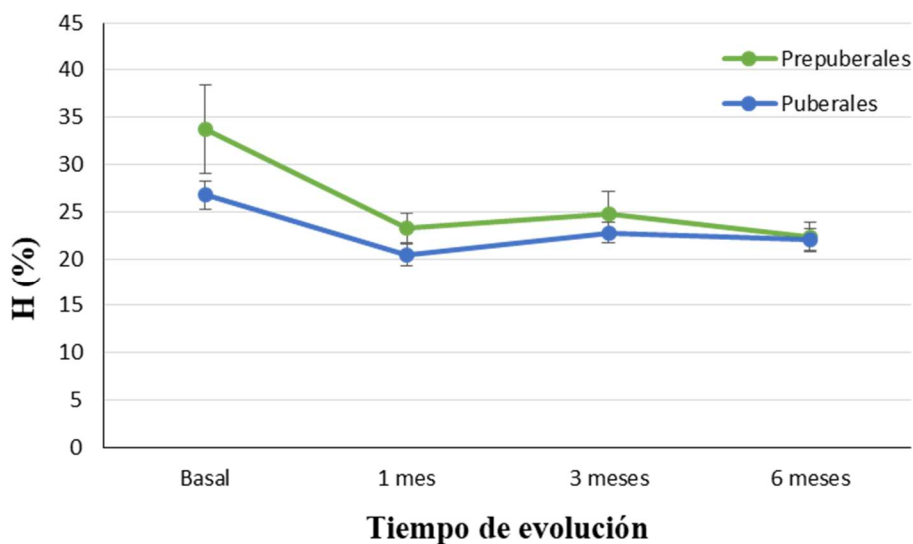


En relación al porcentaje de tiempo en hiperglucemia leve (H) tiende a ser estadísticamente inferior ($p < 0,000$) en los periodos a lo largo del tiempo. Específicamente la discrepancia se produce entre el primer mes y el periodo basal ($p < 0,000$) y entre el sexto mes con el tercer mes ($p = 0,003$) (Anexo 3 Tabla 8).

Se aprecia un descenso del porcentaje de tiempo en hiperglucemia leve (H) en pacientes prepuberales, pasando del $33,7 \pm 15,7$ % en el periodo basal al $23,3 \pm 5,1$ % en el primer mes, cifra que desciende ligeramente al sexto mes ($22,4 \pm 5,2$ %). Respecto al porcentaje de hiperglucemia leve (H) en pacientes puberales, también se produce una disminución del $26,8 \pm 7,1$ % en periodo basal al $20,4 \pm 5,5$ % en el primer mes, cifra que asciende ligeramente hasta $22,0 \pm 5,6$ % en el sexto mes (Gráfica 2). A su vez, se aprecia que no existen diferencias significativas condicionadas por el grupo de edad a lo largo del tiempo ($p = 0,165$). En las pruebas de efectos inter-sujetos, se advierte que se produce variación

($p = 0,124$), pero esta es similar entre pacientes prepuberales y pacientes puberales (Anexo 3 Tabla 7).

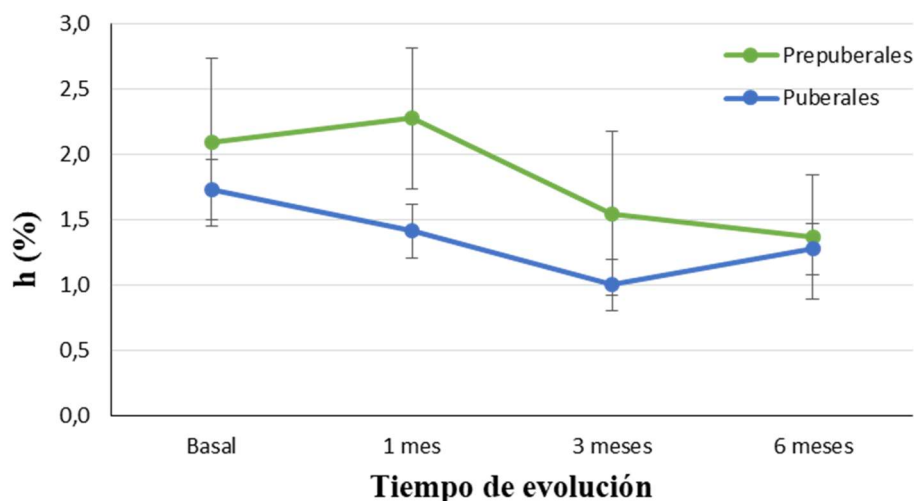
Gráfica 2. Evolución de Hiperglucemia leve (H) a lo largo del tiempo en función del grupo de edad



Respecto al porcentaje de tiempo en hipoglucemia leve (h), se aprecian diferencias significativas entre los periodos estudiados ($p = 0,022$). Esta diferencia se observa entre el tercer mes y el primer mes ($p = 0,009$) (Anexo 3. Tabla 9). En el porcentaje de tiempo en hipoglucemia leve (h) en pacientes prepuberales, se observa un ligero ascenso entre el primer mes y el periodo basal, pasando del $2,1 \pm 2,1$ % en el periodo basal al $2,3 \pm 1,8$ % en el primer mes, sin embargo luego se aprecia una tendencia en descenso hasta el sexto mes donde alcanza el $1,4 \pm 1,6$ %. En cambio, en los pacientes puberales el porcentaje de tiempo en hipoglucemia leve (h) sufre un descenso entre el primer mes y el periodo basal, pasando del $1,7 \pm 1,1$ % en el periodo basal al $1,4 \pm 0,9$ %, luego desciende en el tercer mes alcanzando el $1,0 \pm 0,9$ %, pero nuevamente sufre un ascenso en el sexto mes alcanzando el $1,3 \pm 0,9$ % (Gráfica 3). No se observan diferencias significativas condicionadas por el grupo de edad a lo largo del tiempo para este parámetro ($p = 0,506$). En la prueba de efectos inter-sujetos, se aprecia variación ($p = 0,232$), pero esta es similar entre pacientes prepuberales y pacientes puberales (Anexo 3 Tabla 7).

En relación al porcentaje en tiempo de hipoglucemia grave (hh), no se observan diferencias significativas a lo largo del tiempo ($p = 0,812$). Destacan las diferentes tendencias entre pacientes prepuberales y puberales a lo largo del tiempo, mientras que en los pacientes puberales se produce una tendencia al descenso entre el sexto mes y el periodo basal, pasando de un $0,4 \pm 0,6 \%$ en el periodo basal a un $0,2 \pm 0,5 \%$ en el sexto mes; en los pacientes prepuberales aunque hay ligeras variaciones en el primer y tercer mes, la cifra del periodo basal coincide con la cifra del sexto mes ($0,6 \pm 1,4 \%$). Tampoco se observan diferencias significativas condicionadas por grupo de edad a lo largo del tiempo ($p = 0,691$). En la prueba de efectos inter-sujetos, se aprecia variación ($p = 0,286$), pero esta es similar entre pacientes prepuberales y puberales (Anexo 3 Tabla 7).

Gráfica 3. Evolución de Hipoglucemia leve (h) a lo largo del tiempo en función del grupo de edad.



✓ Parámetros de control metabólico

Se lleva a cabo un estudio comparativo de los parámetros de control metabólico (HbA1c, TR y CV) del grupo de pacientes prepuberales y del grupo de pacientes puberales en el periodo basal, al mes de la entrada de la bomba en modo SmartGuard, a los 3 meses y a los 6 meses (Tabla 3).

En relación al porcentaje de hemoglobina glicosilada (HbA1c) tiende a ser estadísticamente inferior ($p < 0,000$) a lo largo del tiempo. Específicamente, se observa esa diferencia entre el primer mes y el periodo basal ($p < 0,000$) (Anexo 3 Tabla 10). Se observa un descenso del porcentaje de HbA1c en pacientes prepuberales, inicialmente con una media de $7,3 \pm 0,5 \%$ hasta un $7,0 \pm 0,2 \%$ en el primer mes, esta cifra sufre un

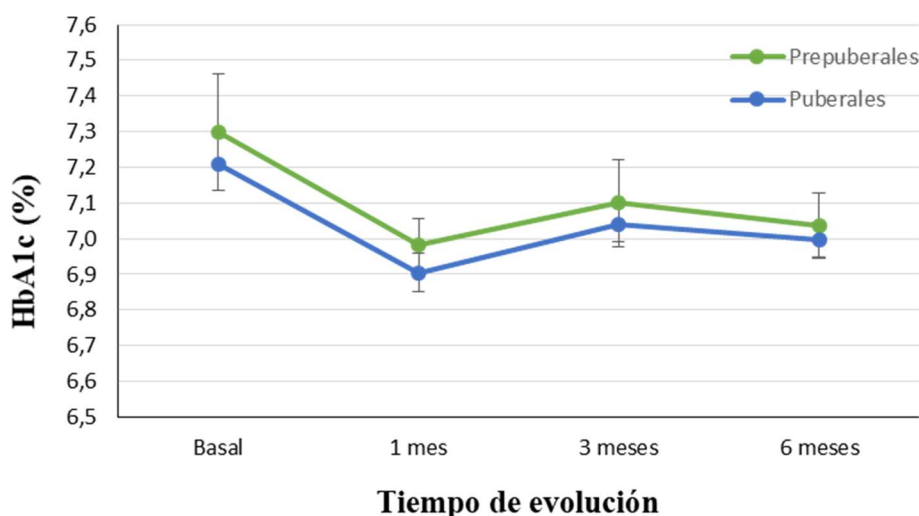
ligero ascenso a los tres meses llegando a $7,1 \pm 0,4$ %, pero en el sexto mes vuelve a descender y se iguala a la cifra obtenida en el primer mes. En cambio, en los pacientes puberales tiene lugar un descenso desde $7,2 \pm 0,3$ % a $6,9 \pm 0,2$ %, luego se produce un ascenso mínimo hasta $7,0 \pm 0,2$ % en el tercer mes y ya esta cifra se mantiene estable en el sexto mes (Gráfica 4). No se observan diferencias significativas para este parámetro por grupos de edad a lo largo del tiempo ($p = 0,976$). En las pruebas de efectos inter-sujetos, se aprecia que la variación que se produce es similar en pacientes prepuberales que en los puberales ($p = 0,471$) (Anexo 3 Tabla 7).

Tabla 3. Resultados de control metabólico distribuidos por grupos de edad comparando los cuatro periodos estudiados.

	Basal	1 mes (SG)	3 meses (SG)	6 meses(SG)	p- valor	
					Tiempo	Tiempo por GE
HbA1c (%)	-	-	-	-	0,000*	0,976
Prepuberales	$7,3 \pm 0,5$	$7,0 \pm 0,2$	$7,1 \pm 0,4$	$7,0 \pm 0,3$	-	-
Puberales	$7,2 \pm 0,3$	$6,9 \pm 0,2$	$7,0 \pm 0,2$	$7,0 \pm 0,2$	-	-
TR (%)	-	-	-	-	0,000*	0,175
Prepuberales	$54,4 \pm 15,9$	$68,2 \pm 6,8$	$65,8 \pm 11,1$	$69,4 \pm 9,0$	-	-
Puberales	$64,5 \pm 9,9$	$74,1 \pm 7,2$	$71,5 \pm 7,2$	$71,4 \pm 7,9$	-	-
CV (%)	-	-	-	-	0,613	0,638
Prepuberales	$34,9 \pm 7,3$	$35,6 \pm 4,1$	$33,8 \pm 6,2$	$34,5 \pm 6,2$	-	-
Puberales	$32,6 \pm 2,6$	$32,1 \pm 2,8$	$32,0 \pm 3,8$	$32,7 \pm 4,4$	-	-

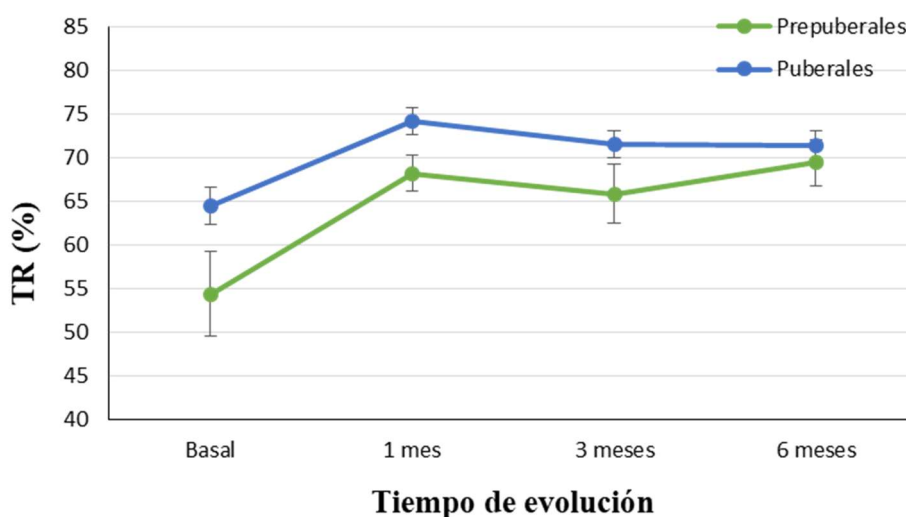
*Valores estadísticamente significativos. SG (Modo SmartGuard), GE (Grupos de edad), TR (Tiempo en rango), HbA1c (Hemoglobina glicosilada), CV (Coeficiente de variación).

Gráfica 4. Evolución de Hemoglobina glicosilada (Hb1Ac) a lo largo del tiempo en función del grupo de edad.



Respecto a los porcentajes de tiempo en rango (TR) se observan diferencias significativas a lo largo del tiempo ($p < 0,000$). En concreto esas diferencias se aprecian entre el primer mes y el periodo basal ($p < 0,000$) y entre el sexto mes y el tercer mes ($p = 0,004$) (Anexo 3 Tabla 11). En los pacientes prepuberales se observa un aumento del porcentaje de tiempo en rango durante todos los periodos, partiendo de un $54,4 \pm 15,9$ % en el periodo basal y alcanzando un $69,4 \pm 9,0$ % al sexto mes. En cambio, en los pacientes puberales se produce un significativo aumento entre el primer mes y el periodo basal, partiendo de $64,5 \pm 9,9$ % en el periodo basal y alcanzando $74,1 \pm 7,2$ % en el primer mes, luego se produce un ligero descenso en el tercer mes con cifras de $71,5 \pm 7,2$ % que se mantiene prácticamente igual en el sexto mes. Aunque en ambos grupos se produce una mejora significativa desde el primer mes con cifras de $68,2 \pm 6,8$ % en pacientes prepuberales y $74,1 \pm 7,2$ % en pacientes puberales, a continuación se produce una ligera disminución a los tres meses y luego se observa nuevamente un ascenso al sexto mes llegando a las cifras ya mencionadas para cada grupo (Gráfica 5). No se observan diferencias significativas por grupos de edad a lo largo del tiempo para este parámetro ($p = 0,175$). En las pruebas de efectos inter-sujetos, se observan diferencias significativas ($p = 0,030$) entre los pacientes prepuberales y los pacientes puberales (Anexo 3 Tabla 7).

Gráfica 5. Evolución de Tiempo en Rango (TR) a lo largo del tiempo en función del grupo de edad.



En cuanto al último parámetro de control metabólico estudiado, el porcentaje de coeficiente de variación (CV) no se observan diferencias estadísticamente significativas

a lo largo del tiempo ($p = 0,613$). En los pacientes prepuberales partimos de $34,9 \pm 7,3 \%$ y en los pacientes puberales de una cifra algo inferior ($32,6 \pm 2,6 \%$), ambos grupos alcanzan el pico máximo de descenso a los 3 meses ($33,8 \pm 6,2 \%$ en los pacientes prepuberales y $32,0 \pm 3,8 \%$ en los puberales) para terminar ascendiendo ligeramente en el sexto mes ($34,5 \pm 6,2 \%$ en los pacientes prepuberales y $32,7 \pm 4,4 \%$ en los puberales). Tampoco se observan diferencias significativas para el CV por grupos de edad a lo largo del tiempo ($p = 0,638$). En la prueba de efectos inter-sujetos, se aprecia variación ($p = 0,103$) pero esta es similar entre pacientes prepuberales y puberales (Anexo 3 Tabla 7).

✓ Parámetros de adherencia

Se realiza un estudio comparativo de los parámetros de adherencia (uso del sensor y tiempo del dispositivo en modo SmartGuard) en el grupo de pacientes prepuberales y en el grupo de pacientes puberales. El porcentaje de uso del sensor se estudia en los cuatro periodos (periodo basal, al mes, a los tres meses y a los seis meses), en cambio, el porcentaje del tiempo en modo SmartGuard solo puede ser estudiado desde la entrada en este modo del dispositivo, es decir, al mes, a los tres meses y a los seis meses (Tabla 4).

Tabla 4. Adherencia al uso del sensor en los cuatro periodos estudiados y tiempo en modo SmartGuard desde el inicio del mismo por grupos de edad.

	Basal	1 mes (SG)	3 meses (SG)	6 meses(SG)	p- valor	
					Tiempo	Tiempo por GE
Uso del sensor (%)	-	-	-	-	0,057	0,323
Prepuberales	$85,1 \pm 22,3$	$92,4 \pm 7,8$	$93,5 \pm 5,7$	$94,4 \pm 3,7$	-	-
Puberales	$85,8 \pm 12,8$	$88,9 \pm 10,5$	$87,3 \pm 12,6$	$87,2 \pm 9,2$	-	-
Tiempo en modo SG (%)	-	-	-	-	0,051	0,031*
Prepuberales	-	$84,2 \pm 23,7$	$97,1 \pm 5,1$	$97,1 \pm 3,8$	-	-
Puberales	-	$93,3 \pm 11,0$	$93 \pm 12,4$	$92,4 \pm 10,5$	-	-

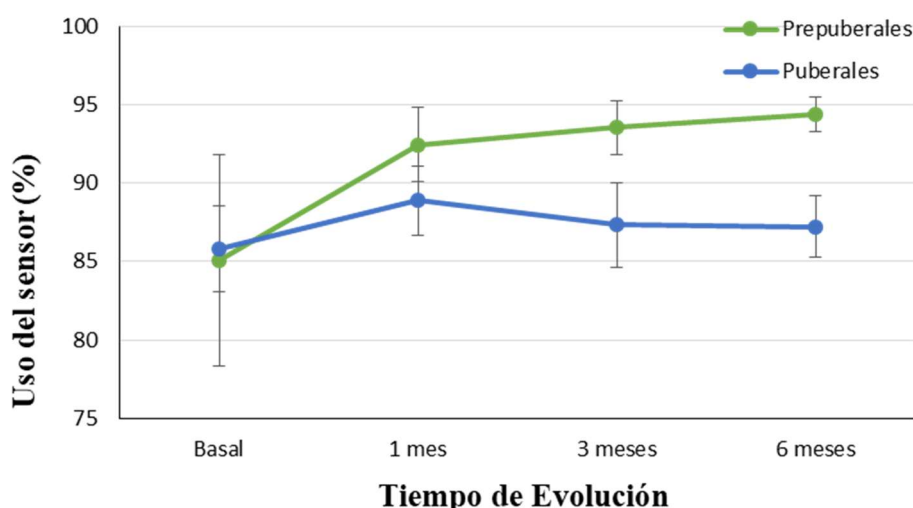
*Valores estadísticamente significativos. SG (Modo SmartGuard), GE (Grupos de edad).

En relación al porcentaje de uso del sensor no se observan diferencias significativas ni a lo largo del tiempo ($p = 0,057$) ni al tiempo por grupo de edad ($p = 0,323$). El porcentaje de uso del sensor en el periodo basal es similar en ambos grupos ($85,1 \pm 22,3 \%$ en pacientes prepuberales y $85,8 \pm 12,8 \%$ en pacientes puberales). En los pacientes prepuberales se produce un significativo aumento durante el primer mes con un $92,4 \pm$

7,8 % y continúa aumentando hasta el sexto mes con un $94,4 \pm 3,7$ %. Por el contrario, en los pacientes puberales el aumento durante el primer mes no es tan significativo con un $88,9 \pm 10,5$ % y luego este parámetro comienza a descender hasta alcanzar un 87,2% en el sexto mes (Gráfica 6). En la prueba de efectos inter- sujetos, se observa variación ($p = 0,225$) pero esta es similar entre pacientes prepuberales y pacientes puberales (Anexo 3 Tabla 7).

Respecto al porcentaje de tiempo en modo SmartGuard (SG) tampoco se aprecian diferencias significativas a lo largo del tiempo ($p = 0,051$), pero si se observan diferencias significativas en relación al tiempo por grupo de edad ($p = 0,031$) (Anexo 3 Tabla 12). En las pruebas de efectos inter-sujetos se observa variación ($p = 0,969$), pero esta es similar entre pacientes prepuberales y pacientes puberales (Anexo 3 Tabla 7).

Gráfico 6. Evolución del Uso del sensor a lo largo del tiempo en función del grupo de edad.



✓ Dosis de insulina

Se analizan comparativamente los requerimientos de insulina para el grupo de pacientes prepuberales y el de pacientes puberales. Se analiza la cantidad de insulina total al día expresada en UI/kg/día, las unidades de insulina basal diaria y los bolus de insulina diarios. Para ello, se recogen los datos referentes a los cuatro periodos estudiados (periodo basal, al mes, a los tres meses y a los seis meses) (Tabla 5).

En relación a la dosis de insulina total diaria administrada no se observan diferencias estadísticamente significativas a lo largo del tiempo ($p = 0,072$) ni en relación al tiempo por grupo de edad ($p = 0,993$). La dosis de insulina total diaria administrada es significativamente mayor en los pacientes puberales tanto en el periodo basal como en el resto de periodos, siendo las dosis en el periodo basal de $18,7 \pm 6,8$ UI para los pacientes prepuberales y de $46,4 \pm 10,6$ UI para los pacientes puberales, llegando a alcanzar dosis máximas a los seis meses de $21,4 \pm 10,9$ UI para pacientes prepuberales y $49,0 \pm 10,3$ UI para pacientes puberales. En la prueba de efectos inter-sujetos se aprecian diferencias significativas entre grupos de edad ($p < 0,000$) (Anexo 3 Tabla 7).

Tabla 5. Dosis de Insulina total, Insulina basal diaria y Bolus de insulina diarios por grupos de edad en los cuatro periodos estudiados.

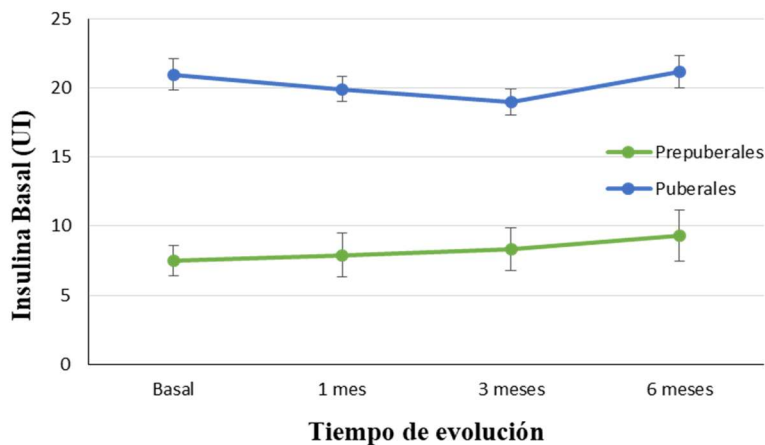
	Basal	1 mes (SG)	3 meses (SG)	6 meses(SG)	p- valor	
					Tiempo	Tiempo por GE
InsTot (UI)	-	-	-	-	0,072	0,993
Prepuberales	$18,7 \pm 6,8$	$19,7 \pm 8,7$	$20,3 \pm 9,4$	$21,4 \pm 10,9$	-	-
Puberales	$46,4 \pm 10,6$	$47,8 \pm 9,7$	$48,2 \pm 11,4$	$49,0 \pm 10,3$	-	-
InsBas (UI)	-	-	-	-	0,232	0,393
Prepuberales	$7,5 \pm 3,6$	$7,9 \pm 5,2$	$8,3 \pm 5,1$	$9,3 \pm 6,2$	-	-
Puberales	$20,9 \pm 5,3$	$19,9 \pm 4,2$	$19 \pm 4,4$	$21,1 \pm 5,5$	-	-
InsBol (UI)	-	-	-	-	0,021*	0,248
Prepuberales	$11,2 \pm 4,1$	$11,8 \pm 4$	$11,9 \pm 4,7$	$12,1 \pm 5,3$	-	-
Puberales	$25,5 \pm 7,6$	$27,9 \pm 7,3$	$29,2 \pm 8,7$	$27,8 \pm 7,3$	-	-

*Valores estadísticamente significativos. SG (Modo SmartGuard), GE (Grupos de edad), InsTot (Insulina Total), InsBas (Insulina Basal), InsBol (Bolus de Insulina), UI (Unidades Internacionales).

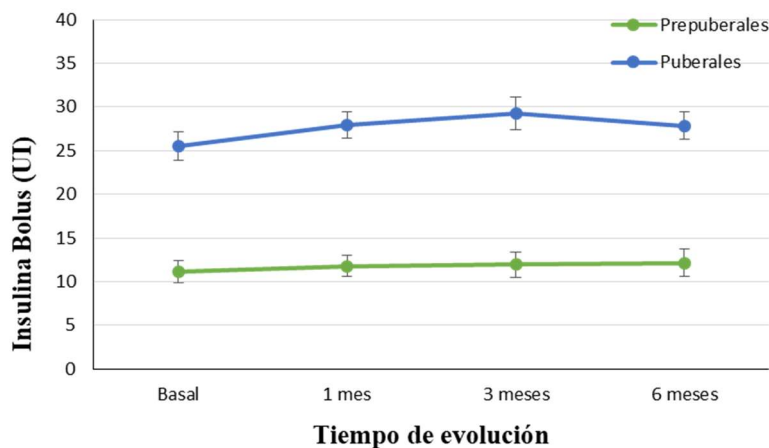
Respecto a los requerimientos de insulina basal (InsBas) no se aprecian diferencias estadísticamente significativas a lo largo del tiempo ($p = 0,232$), ni a lo largo del tiempo por grupo de edad ($p = 0,393$). Al igual que ocurría con la dosis de insulina total diaria, la dosis de insulina basal es significativamente mayor en los pacientes puberales tanto en el periodo basal como en el resto de periodos. En los pacientes prepuberales se produce un ascenso continuo durante todos los periodos partiendo de $7,5 \pm 3,6$ UI en el periodo basal y alcanzando $9,3 \pm 6,2$ UI en el sexto mes. En cambio, en los pacientes puberales se produce un descenso de dosis de insulina basal en el primer mes y en el tercer mes respecto al periodo basal, pero vuelve a aumentar en el sexto mes alcanzando el pico máximo para este grupo con una cifra de $21,1 \pm 5,5$ UI (Gráfica 7). En la prueba de efectos inter-sujetos se aprecian diferencias significativas entre grupos de edad ($p < 0,000$) (Anexo 3 Tabla 7).

Como último parámetro, se estudiaron los bolus de insulina (InsBol) donde se observan diferencias estadísticamente significativas a lo largo del tiempo ($p = 0,021$). Estas diferencias se pueden observar entre el primer mes y el periodo basal ($p = 0,045$), así como entre el tercer mes y el primer mes ($p = 0,016$) (Anexo 3 Tabla 13). En los pacientes prepuberales se aprecia un aumento progresivo durante todos los periodos, partiendo de $11,2 \pm 4,1$ UI en el periodo basal y alcanzando pico máximo al sexto mes con $12,1 \pm 5,3$ UI. En cambio, en los pacientes puberales se produce un aumento hasta el tercer mes, pasando de $25,5 \pm 7,6$ UI en el periodo basal a $29,2 \pm 8,7$ UI en el tercer mes que coincidió con el pico máximo, para luego experimentar un descenso en el sexto mes y alcanzar una cifra de $27,8 \pm 7,3$ UI (Gráfica 8). No se observan diferencias significativas por grupos de edad a lo largo del tiempo ($p = 0,248$). En la prueba de efectos inter-sujetos se aprecian diferencias significativas entre grupos de edad ($p < 0,000$) (Anexo 3 Tabla 7).

Gráfica 7. Evolución de la Insulina Basal (InsBas) a lo largo del tiempo en función del grupo de edad



Gráfica 8. Evolución de Insulina Bolus (InsBol) a lo largo del tiempo en función del grupo de edad.



DISCUSIÓN

Este estudio prospectivo incluye 33 pacientes pediátricos con DM1 portadores del sistema MiniMed™ 780G en modo SmartGuard distribuidos en dos grupos en función de su edad: pacientes prepuberales (de 4 a 9 años) y pacientes puberales (de 10 a 17 años), resultando de especial interés el estudio de los pacientes prepuberales puesto que los ensayos clínicos para evaluar los sistemas híbridos avanzados de circuito cerrado en este colectivo son muy escasos. En este estudio se analizan durante seis meses los parámetros de control glucémico, control metabólico, adherencia al tratamiento y dosis de insulina para estos dos grupos de pacientes.

En el seguimiento de los parámetros de control glucémico, se observan diferencias entre ambos grupos. Las hiperglucemias, tanto graves como leves, son inferiores al mes de la entrada del dispositivo en modo SmartGuard en ambos grupos, lo que se traduce en una mejora respecto al modo manual. Sin embargo, aunque los porcentajes de hiperglucemias graves disminuyen en los dos grupos entre el sexto mes y el periodo basal (-2,9% en los pacientes prepuberales y -1,6% en los pacientes puberales), este descenso es mayor en el grupo de pacientes prepuberales.

Las hiperglucemias leves también siguen una tendencia descendente a los seis meses respecto al periodo basal en los dos grupos (-11,3% en pacientes prepuberales y -4,8% en los pacientes puberales) y nuevamente esta disminución es mayor en el grupo de pacientes prepuberales que contaban con porcentajes mucho más elevados en el periodo basal (33,7% en pacientes prepuberales frente a 26,8% en pacientes puberales).

En relación a las hipoglucemias leves se aprecia un discreto descenso entre el sexto mes y el periodo basal (-0,7% en pacientes prepuberales y -0,4% en pacientes puberales). En cambio, los porcentajes de hipoglucemias graves se mantienen estables en el grupo de pacientes prepuberales, mientras que en los pacientes puberales sufren un ligero descenso (-0,2%).

El mayor problema del tratamiento insulínico intensivo consiste en el aumento del riesgo de las hipoglucemias graves. Con el avance de los tratamientos y la utilización de los sistemas híbridos avanzados de circuito cerrado se pretende disminuir la incidencia de estas, manteniendo un buen control glucémico. En la población pediátrica esto resulta más complicado debido a su crecimiento dinámico, desarrollo y mayor actividad en la

vida diaria. Tanto los niños con DM1 como sus familias con frecuencia presentan miedo a la hipoglucemia y ello supone una mayor carga psicológica para ellos.

Los estudios de Bergenstal et al informaron que el uso del sistema MiniMedTM 780G en modo SmartGuard producía una reducción del tiempo de hiperglucemia sin aumento de las hipoglucemias en adolescentes y adultos jóvenes de 14 a 29 años ⁽⁷⁾.

Centrándonos en el estudio de los parámetros de control metabólico y estudiando la HbA1c, ambos grupos experimentan una disminución de este parámetro a los seis meses en relación al periodo basal (-0,3% en los pacientes prepuberales y -0,2% en los pacientes puberales), siendo mínimamente superior en los pacientes prepuberales. Las cifras de HbA1c a los seis meses son de 7,0 % en ambos grupos, por lo que cumplen con las recomendaciones de buen control metabólico de esta variable según las sociedades ADA e ISPAD.

En el estudio italiano de Tornese et al ⁽⁶⁾ se estudiaron 44 pacientes con edades comprendidas entre los 2 y los 21 años, siendo 24 de ellos portadores del sistema MiniMedTM 780G en modo SmartGuard. En este estudio, al igual que en el nuestro, se observó una tendencia de reducción de la HbA1C a los tres y seis meses en niños menores de 7 años y en adolescentes mayores de 14 años.

Aunque hasta hace pocos años la HbA1c se consideraba como el único parámetro útil en el control de la diabetes, hoy en día, se sabe que ofrece ciertas limitaciones al no proporcionar información sobre los picos glucémicos agudos o las complicaciones agudas de las hipoglucemias e hiperglucemias. De todas formas, la HbA1c sigue siendo relevante al ser la única herramienta que permite predecir el riesgo de complicaciones de la diabetes y que se puede complementar con los datos resultantes de la monitorización continua de glucosa. Los sistemas de MCG miden la glucosa en el líquido intersticial y a diferencia de la HbA1c, permiten identificar las hiperglucemias y las hipoglucemias, además de conocer los perfiles diarios de cada usuario y cuantificar el tiempo por debajo, dentro y por encima de los objetivos glucémicos establecidos ⁽⁸⁾.

En este sentido, se tiene en cuenta el parámetro conocido como Tiempo en Rango (TR) que se define como el tiempo a lo largo del día en el que los valores de glucosa en sangre se encuentran entre 70–180 mg/dl. Las sociedades internacionales establecen que un % de tiempo en rango $\geq 70\%$ implica un buen control glucémico.

En nuestro estudio, en el periodo basal los pacientes prepuberales parten de un TR de 54,4% y los pacientes puberales de un 64,5%. Mientras que los pacientes puberales alcanzan su pico al mes de utilización del modo SmartGuard (74,1%), los pacientes prepuberales alcanzan su valor máximo al sexto mes (69,4%). En este sentido, al sexto mes los pacientes prepuberales consiguen una mejora de un +15,0% mientras que la mejora de los pacientes puberales es de un +6,9%. Por tanto, se puede afirmar que aunque los pacientes prepuberales parten de un TR inferior al de los puberales, su porcentaje de mejora es mayor y se encuentran próximos a alcanzar los objetivos marcados por las sociedades internacionales para este parámetro. En cambio, los pacientes puberales aunque no obtienen una mejora tan importante a lo largo del tiempo, al partir de un valor superior en el periodo basal, a los seis meses consiguen superar dicho objetivo.

Destaca el estudio de Beck et al ⁽⁹⁾ en el que se analiza la relación entre el TR y la HbA1c correspondiendo un aumento del TR del 10% con una disminución de HbA1c de aproximadamente 0,5%. Además establece que un TR del 50–70 % se corresponde con una HbA1c del 7-8 %, datos que también quedan reflejados en nuestro estudio denotando un buen control glucémico por parte de los pacientes.

Beato-Víbora et al evidenciaron una mejora inmediata en el control glucémico con un aumento del 12,3% en el TR en el primer mes de uso de un sistema híbrido avanzado de circuito cerrado en 52 adolescentes y adultos con DM1 entre 15 y 65 años ⁽¹⁰⁾. Carlson et al también demostraron un aumento de TR alcanzando un 74,5% a los tres meses de usar el sistema 780G en 157 adolescentes y adultos con DM1, con mejores resultados alcanzados usando el algoritmo más agresivo (objetivo de glucosa de 100 mg/dL) ⁽¹¹⁾. Además los resultados obtenidos en el estudio de Tornese et al ⁽⁶⁾ se asemejan con los de nuestro estudio, alcanzando un aumento del TR en modo SmartGuard a los 6 meses de uso del +14 %, cifra muy próxima a la obtenida por nuestro grupo de pacientes prepuberales (+15%).

El parámetro que puede definir mejor la variabilidad glucémica es el coeficiente de variación (CV), se define como la media de glucemia y desviación estándar. En nuestro estudio, se obtienen resultados óptimos para este parámetro en ambos grupos, al enmarcarse los mismos dentro de los objetivos internacionales de control glucémico ($CV \leq 36\%$). En nuestros grupos, los pacientes prepuberales parten de una cifra de 34,9%, tienen un pico de reducción a los tres meses y finalmente a los seis meses alcanzan una mejora de -0,4% respecto al periodo basal. En cambio, los pacientes puberales parten de

una mejor cifra basal (32,6%), también presentan la máxima reducción a los tres meses, pero a los seis meses no consiguen reducción frente al periodo basal (+0,1%). Al igual que ocurre en el reciente estudio de Tornese et al ⁽⁶⁾ en nuestro estudio no se observan diferencias significativas en este parámetro a lo largo del tiempo. Todavía hay pocos datos disponibles sobre cómo este parámetro se relaciona con los resultados a largo plazo para las personas con diabetes, particularmente para los niños.

Respecto al porcentaje de tiempo de uso del sensor se observa un aumento de utilización del mismo a lo largo del tiempo de estudio, alcanzando los pacientes prepuberales una cifra >94% y los pacientes puberales una cifra > 87% a los seis meses. En el caso de los pacientes prepuberales esta condición se refuerza con el mayor grado de adherencia al sistema SmartGuard que también presentan a los seis meses, con una mejora de un +12,9% respecto al primer mes de entrada del dispositivo en este modo de actuación. Sin embargo, en los pacientes puberales aunque si mejoran el porcentaje de uso del sensor, en lo referente al tiempo en modo SmartGuard a los seis meses presentan una cifra inferior a la del primer mes, con una reducción de -0,9% en el citado modo de actuación.

Esto podría explicarse con la mayor motivación e implicación por parte de los pacientes prepuberales y sus familias, frente a los puberales. La mayoría de los pacientes puberales están inmersos en la adolescencia, un momento particularmente desafiante, debido a las prioridades psicológicas, sociales y de desarrollo que compiten entre sí. De hecho, muchos estudios establecen que los adolescentes como grupo exhiben un peor control glucémico al resto de personas con DM1 ⁽¹²⁾.

Centrándonos, en las necesidades de insulina de los pacientes de nuestro estudio, se puede afirmar que las unidades de insulina total aumentan a lo largo del tiempo en ambos grupos, alcanzando los pacientes prepuberales 21,4 UI y los pacientes puberales 49,0 UI en el sexto mes. En el caso de los pacientes prepuberales ese incremento se produce a expensas de insulina basal puesto que se produce un incremento de +1,8 UI de este tipo de insulina entre el sexto mes y el periodo basal. En cambio, en los pacientes puberales destaca el incremento de +3,7 UI de insulina en bolus al tercer mes, disminuyendo finalmente - 1,4 UI al sexto mes. En este sentido, se cumple lo descrito en el estudio de Tornese et al ⁽⁶⁾ en cuanto al aumento de los requerimientos de unidades de insulina en bolus. En ambos grupos aumentan los requerimientos de este tipo de insulina, sin embargo en el grupo de pacientes puberales se produce un ligero descenso de 1,4 UI entre el sexto mes y el tercer mes de estudio.

Las principales limitaciones de nuestro estudio son las siguientes:

- El pequeño tamaño muestral, es algo que podría corregirse en futuros estudios, puesto que este aspecto ha determinado la ausencia de significación estadística en el análisis de diversos parámetros de nuestro estudio. En nuestro caso, incluimos a todos los pacientes pediátricos en seguimiento en las consulta de endocrinología del HUNSC portadores del sistema Minimed 780G en modo SmartGuard. Aunque pueda resultar una muestra reducida, el HUNSC es hospital de referencia en la implementación de este tipo de bomba de insulina en la edad pediátrica. Si bien es cierto que sería recomendable continuar recabando datos de nuevos pacientes para confirmar las tendencias estadísticas expuestas u obtener nuevas conclusiones.
- El periodo de seguimiento de estos pacientes (6 meses), puesto que algunos de los parámetros estudiados requieren mayor tiempo de análisis para poder obtener resultados con mayor trascendencia. Se recomienda un periodo de seguimiento de 1 año para los pacientes portadores del sistema Minimed 780G en modo SmartGuard.

Hay que destacar la escasez de artículos y estudios realizados sobre el sistema Minimed 780G dada su reciente incorporación a la práctica clínica. A ello se le suma la poca aplicación de este dispositivo en pacientes menores de 7 años, lo que dificulta aún más, la existencia de literatura sobre ello. A su vez, este hecho hace que nuestro estudio, junto con el de Tornese et al ⁽⁶⁾, sea de los pocos que recojan la experiencia de niños tan pequeños (edades comprendidas entre los 2 y los 7 años) portadores de este dispositivo.

CONCLUSIONES

1. En ambos grupos, se ha producido una notable disminución de los porcentajes de hiperglucemias (tanto graves como leves), así como de hipoglucemias leves. Sin embargo, esta disminución siempre ha sido mayor en el grupo de los pacientes prepuberales.
2. Como consecuencia de lo anterior, ambos grupos han visto aumentar el porcentaje de tiempo en rango. Aunque el grupo de pacientes puberales ha alcanzado la recomendación internacional para el $TR \geq 70\%$, el grupo de pacientes prepuberales ha sido el que ha obtenido un mayor porcentaje de mejora de este parámetro en todo el periodo de estudio.
3. Los pacientes prepuberales también han obtenido mejores resultados en los parámetros de HbA1c y CV, aunque ambos grupos cumplieron con las recomendaciones internacionales de valores de HbA1c media $\leq 7\%$ y $CV \leq 36\%$.
4. En relación a los parámetros de adherencia, tanto en el porcentaje de uso del sensor como en el porcentaje de tiempo en modo SG, el grupo de pacientes prepuberales ha obtenido unos resultados superiores mostrando una mayor adherencia al tratamiento que el grupo de pacientes puberales.
5. Como era de esperar, los requerimientos de insulina total han sido mayores en el grupo de pacientes puberales. Sin embargo, los pacientes prepuberales han sido los que más han incrementado las necesidades de insulina basal en el periodo de estudio, mientras que a los pacientes puberales les ha ocurrido lo mismo, pero con la insulina en bolus.

¿QUÉ HE APRENDIDO DURANTE ESTE TFG?

Este trabajo me ha servido para conocer el reto que supone actualmente el tratamiento de la DM1 en la edad pediátrica. Los avances tecnológicos han permitido desarrollar nuevas opciones terapéuticas que reducen las complicaciones agudas y crónicas de la enfermedad.

También me ha ayudado a actualizar conocimientos para el control y seguimiento de esta enfermedad. La HbA1c continúa siendo una herramienta importante para predecir complicaciones de la DM1, pero también presenta ciertas limitaciones para conocer los

picos glucémicos, por lo que es conveniente acompañarla de la monitorización continua de glucosa para establecer un correcto control glucémico.

Otro aspecto que me ha resultado de interés ha sido la necesidad de individualizar el tratamiento de cada paciente, así como la necesidad de proporcionar educación sanitaria desde el momento del diagnóstico, puesto que constituye, junto con el apoyo y trabajo familiar, un pilar fundamental en la progresión de la enfermedad y en la consecución de los objetivos propuestos.

Durante la búsqueda bibliográfica, he sido consciente de lo que supone dar un pequeño paso en la evolución de los dispositivos y lo que ello significa para mejorar la calidad de vida y autonomía de nuestros pacientes pediátricos. Me ha sorprendido el continuo proceso de investigación en la materia, conociendo los nuevos sistemas que aún no han sido autorizados para la práctica clínica:

- el sistema de páncreas artificial bihormonal (insulina y glucagón) que permitiría un control más estrecho ya que puede aportar mayores dosis de insulina, ya que la liberación de glucagón protegería del riesgo de hipoglucemia.
- el sistema de páncreas artificial bihormonal (insulina y pramlitide) para mejorar la glucemia postingesta y permitir el no contaje de los hidratos de carbono.

Este trabajo también me ha permitido integrar muchos conocimientos adquiridos durante el grado en Medicina. Ha supuesto un desafío poner en práctica conocimientos estadísticos impartidos durante los primeros cursos del grado y ver su aplicación en nuestro estudio.

También ha sido muy enriquecedor compartir tiempo con todas las personas que me han ayudado y guiado para la elaboración de este trabajo.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer al tutor de este proyecto, el Dr. Jorge Enrique Gómez Sirvent, haberme permitido realizar este TFG en el servicio de Pediatría del HUNSC y haberme mostrado su colaboración y apoyo en todo momento.

Asimismo, quiero agradecer a la cotutora de este proyecto, la Dra. Inés García de Pablo, por su inestimable colaboración, comprensión y seguimiento durante todos estos meses.

También quiero agradecer al profesor Enrique Francisco González Dávila por su ayuda paciencia y supervisión durante la elaboración del análisis estadístico.

De igual forma, mi más sentido agradecimiento a la familia que siempre me apoya y celebra cada logro que consigo, así como a mis compañeros de curso que han sido testigos del proceso de elaboración de este TFG ofreciéndome su ayuda cuando lo he necesitado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castellanos RB, Pérez R. Diabetes tipo 1 en la edad pediátrica: insulinoterapia [Internet]. Aeped.es. [citado el 5 de junio de 2022]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/05_insulinoterapia.pdf
2. Hermoso López F, Barrio Castellanos R, García Cuartero B, Gómez Gila A, González Casado I, Oyarzabal Irigoyen M, Rica Etxebarria I, Rodríguez-Rigual M, Torres Lacruz M; Grupo de trabajo de Diabetes de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Asistencia al niño y adolescente con diabetes. Unidades de referencia en diabetes pediátrica. 2013 [Citado el 8 de junio de 2022]; 78(5):335.e1-4. doi: 10.1016/j.anpedi.2012.10.001. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23182616/>
3. Comité de Práctica Profesional de la Asociación Estadounidense de Diabetes; 2. Clasificación y diagnóstico de la diabetes: Estándares de atención médica en diabetes—2022. Cuidados de la diabetes [Internet]. 2022 [citado el 10 de junio de 2022]; 45(Suppl 1):S17-S38. doi: 10.2337/dc22-S002. Disponible en: https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S17/138925/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes
4. Asociación Americana de Diabetes; 13. Niños y Adolescentes: Estándares de Atención Médica en Diabetes—2020. Cuidados de la diabetes [Internet]. 2022 [citado el 10 de junio de 2022]; suplemento 1: S163–S182. <https://doi.org/10.2337/dc20-S013>. Disponible en: https://diabetesjournals.org/care/article/43/Supplement_1/S163/30510/13-Children-and-Adolescents-Standards-of-Medical
5. Esmeralda Colino, María Martín Frías, Belén Roldán, María Ángeles Álvarez, Rosa Yelmo, Raquel Barrio. Infusión subcutánea continua de insulina en menores de 6 años: evolución a largo plazo, Anales de Pediatría [Internet]. 2022 [citado el 12 de junio de 2022], Volume 87, Issue 5. Disponible en: <https://www.analesdepediatría.org/es-estadisticas-S1695403317300127>

6. 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)* [Internet]. 2021; 12:766314. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.766314>
7. Bergenstal RM, Nimri R, Beck RW, Criego A, Laffel L, Schatz D, et al. Una comparación de dos sistemas híbridos de circuito cerrado en adolescentes y adultos jóvenes con diabetes tipo 1 (FLAIR): un ensayo multicéntrico, aleatorizado y cruzado. *Lancet* (2021) 397:208–19. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32514-9
8. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* [Internet]. 2019; 42(8):1593–603. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/dci19-0028>
9. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, et al. The relationships between time in range, hyperglycemia metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol*. 13 January 2019. DOI: <https://doi.org/10.1177/1932296818822496>
10. Beato-Víborá PI, Gallego-Gamero F, Ambrojo-López A, Gil-Poch E, Martín-Romo I, Arroyo-Díez FJ. Mejoría rápida en el tiempo en rango después de la implementación de un sistema híbrido avanzado de circuito cerrado en adolescentes y adultos con diabetes tipo 1. *Diabetes Technol Ther* (2021) 23(9):609–15. doi: 10.1089/dia.2021.0037
11. Carlson AL, Bode BW, Brazg RL, Christiansen MP, Garg SK, Kaiserman K, et al. Resultados de seguridad y glucémicos del sistema híbrido avanzado de circuito cerrado (AHCL) MiniMed en sujetos con DT1. *Diabetes* (2020) 69 (Suplemento 1): 97–LB. doi: 10.2337/db20-97-LB
12. Laurel H. Messer, Paul F. Cook, Nancy K. Lowe, Korey K. Hood, Dra. Kimberly A. Driscoll, Teri L. Hernández. Predecir el uso óptimo de monitores continuos de glucosa en adolescentes con diabetes tipo 1: beneficio y carga. 30 de noviembre de 2021, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2021.11.016>

ANEXOS

✓ Anexo 1



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Dra. CONSUELO MARIA RODRIGUEZ JIMENEZ, Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Provincia de Santa Cruz de Tenerife)

CERTIFICA

Que este Comité en la reunión de fecha 21/12/2021 (**Acta 20/2021 Ordinaria VIRTUAL**), ha evaluado la propuesta del promotor **GOMEZ SIRVENT JORGE E.**, para que se realice el Estudio con código de protocolo del promotor **CHUNSC_2021_95**, versión **2 – 14 DE ENERO DE 2022**, “Comparativa del control metabólico por grupos de edad en pacientes pediátricos diabéticos tipo 1 en tratamiento con bombas de insulina Minimed 780 G en modo SmartGuard” considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

Se garantiza la confidencialidad de los datos de carácter personal, y dadas las características del estudio y de forma excepcional no se solicitará el Consentimiento Informado.

La capacidad del investigador y sus colaboradores y las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Se han evaluado las compensaciones económicas previstas y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos.

Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Por tanto, este CEIm emite dictamen **FAVORABLE**, para la realización de dicho Estudio Observacional en el siguiente centro:

Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria: **Dr. JORGE E. GOMEZ SIRVENT**

Secretaria Técnica del CEIm
Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

En la dirección https://sede.gobiernodecanarias.org/sede/verifica_doc?codigo_nde=0AmXJUPr1DENPgfnKO6JEqluzg7s0ENpX puede ser comprobada la autenticidad de esta copia, mediante el número de documento electrónico siguiente:



✓ Anexo 2





PROPUESTA DE TRABAJO FIN DE GRADO

Modalidad: Trabajo de Investigación Tutelado (TFG)

NAYRA GARCÍA DÍAZ, estudiante de 6º Curso del Grado de Medicina, solicita la admisión de su proyecto Trabajo fin de grado titulado “**Comparativa del control metabólico por grupos de edad en pacientes pediátricos diabéticos tipo 1 en tratamiento con bombas de insulina Minimed 780 G en modo SmartGuard**”, dirigido por el Dr. **JORGE ENRIQUE GÓMEZ SIRVENT**, cuyo esquema de trabajo se resume debajo, para ser presentado y evaluado como trabajo fin de grado en la convocatoria de **2021/2022**.

La Laguna a 8 de **NOVIEMBRE** de 2021

Firmas

<p>Profesor</p>  <p>Dr. J. Gómez Sirvent Jefe Servicio Pediatría</p>	<p>Estudiante</p> 
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------

Esquema de trabajo (máximo 150 palabras)

El manejo de la diabetes mellitus tipo 1 en la edad pediátrica constituye un importante reto. Los avances tecnológicos han permitido que se desarrollen nuevas posibilidades terapéuticas que integran terapia de Infusión Subcutánea Continua de Insulina (ISCI) y sistemas de monitorización subcutánea continua de glucosa (MCG). Uno de estos dispositivos disponibles en España es la bomba de insulina Minimed 780G, sistema híbrido de asa cerrada que ajusta la insulina basal y aporta dosis correctoras automáticamente. De esta forma, consigue un mejor control metabólico, evitando complicaciones agudas en la edad pediátrica, como son las hipoglucemias y también otras complicaciones crónicas de la diabetes.

Resulta de interés, comparar los resultados de control metabólico de un grupo de pacientes agrupados por edades (prepuberales, preadolescentes y puberales) portadores de este tipo de bomba con el fin de conocer las diferencias respecto del control metabólico que se produce entre ellos y el avance que ha supuesto su utilización para el control de la enfermedad.

✓ Anexo 3

Tabla 6. Pruebas de contrastes intra – sujetos en HH (Hiperglucemia grave)

Origen	Tiempo	Sig.
Tiempo	Nivel 2 versus nivel 1	,001*
	Nivel 3 versus anterior	,611
	Nivel 4 versus anterior	,445
Tiempo *	Nivel 2 versus nivel 1	,891
	Nivel 3 versus anterior	,815
GruposEdad	Nivel 4 versus anterior	,342
	Nivel 2 versus nivel 1	
Error(Tiempo)	Nivel 3 versus anterior	
	Nivel 4 versus anterior	

Tabla 7. P-valores de las comparaciones inter-sujeto de las diferentes variables medidas en función de los grupos de edad.

Variables medidas	p-valor inter-sujetos
HH (Hiperglucemia grave)	,075
H (Hiperglucemia leve)	,124
h (Hipoglucemia leve)	,232
hh (Hipoglucemia grave)	,286
HbA1c (Hemoglobina glicosilada)	,471
TR (Tiempo en rango)	,030*
CV (Coeficiente de variación)	,103
Uso de sensor	,225
Tiempo en modo SmartGuard	,969
InsTot (Insulina total)	,000*
InsBas (Insulina basal)	,000*
InsBol (Insulina bolus)	,000*

Tabla 8. Pruebas de contrastes intra-sujetos en H (Hiperglucemia leve).

Origen	Tiempo	Sig.
Tiempo	Nivel 2 versus nivel 1	,000*
	Nivel 3 versus anterior	,104
	Nivel 4 versus anterior	,003*
Tiempo *	Nivel 2 versus nivel 1	,244
GruposEdad	Nivel 3 versus anterior	,301
	Nivel 4 versus anterior	,069
Error(Tiempo)	Nivel 2 versus nivel 1	
	Nivel 3 versus anterior	
	Nivel 4 versus anterior	

Tabla 9. Pruebas de contrastes intra – sujetos en h (Hipoglucemia leve).

Origen	Tiempo	Sig.
Tiempo	Nivel 2 versus nivel 1	,813
	Nivel 3 versus anterior	,009*
	Nivel 4 versus anterior	,077
Tiempo *	Nivel 2 versus nivel 1	,389
GruposEdad	Nivel 3 versus anterior	,876
	Nivel 4 versus anterior	,209
Error(Tiempo)	Nivel 2 versus nivel 1	
	Nivel 3 versus anterior	
	Nivel 4 versus anterior	

Tabla 10. Pruebas de contrastes intra-sujetos en Hemoglobina glicosilada (HbA1c).

Origen	Tiempo	Sig.
Tiempo	Nivel 2 versus nivel 1	,000*
	Nivel 3 versus anterior	,631
	Nivel 4 versus anterior	,071
Tiempo *	Nivel 2 versus nivel 1	,908
GruposEdad	Nivel 3 versus anterior	,832
	Nivel 4 versus anterior	,661
Error(Tiempo)	Nivel 2 versus nivel 1	
	Nivel 3 versus anterior	
	Nivel 4 versus anterior	

Tabla 11. Pruebas de contrastes intra-sujetos en Tiempo en Rango (TR).

Origen	Tiempo	Sig.
Tiempo	Nivel 2 versus nivel 1	,000*
	Nivel 3 versus anterior	,062
	Nivel 4 versus anterior	,004*
Tiempo * GruposEdad	Nivel 2 versus nivel 1	,253
	Nivel 3 versus anterior	,507
	Nivel 4 versus anterior	,050
Error(Tiempo)	Nivel 2 versus nivel 1	
	Nivel 3 versus anterior	
	Nivel 4 versus anterior	

Tabla 12. Pruebas de efectos intra-sujetos en Modo SmartGuard (SG).

Origen	Sig.
Tiempo	,051
	,062
	,057
	,087
Tiempo * GruposEdad	,031*
	,039
	,035
	,064
Error(Tiempo)	

Tabla 13. Pruebas de contrastes intra-sujetos en Bolus de insulina (InsBol).

Origen	Tiempo	Sig.
Tiempo	Nivel 2 versus nivel 1	,045*
	Nivel 3 versus anterior	,016*
	Nivel 4 versus anterior	,535
Tiempo * GruposEdad	Nivel 2 versus nivel 1	,213
	Nivel 3 versus anterior	,091
	Nivel 4 versus anterior	,885
Error(Tiempo)	Nivel 2 versus nivel 1	
	Nivel 3 versus anterior	
	Nivel 4 versus anterior	

