

**"IMPACTO SOBRE EL CONTROL GLUCÉMICO EN PERSONAS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 PORTADORAS DE SISTEMAS DE ASA CERRADA HÍBRIDOS (HCL) TÁNDEM-DEXCOM EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS"**

**"IMPACT in GLYCEMIC CONTROL of TYPE 1 DIABETES MELLITUS PEOPLE with TANDEM-DEXCOM HYBRID CLOSED LOOP SYSTEMS (HCL) at the HOSPITAL UNIVERSITARIO de CANARIAS"**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
MARZO DE 2024**

***Alumna***

Paula Anaïs Álvarez Rodríguez

***Tutores***

Dra. Judith López Fernández

Dr. José Gregorio García Oliva

***Cotutores***

Dra. Patricia León González

D<sup>a</sup> Juana Carmen Ledesma Machado

**Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría.  
Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario de  
Canarias**

## ÍNDICE

<b>1. Índice de abreviaturas.</b>	1
<b>2. Resumen/Abstract.</b>	2
<b>3. Introducción.</b>	4
3.1. <i>Diferencias AMGC vs MCG.</i>	6
3.2. <i>Importancia del control de la HbA1c y de la glucometría según consensos internacionales.</i>	8
3.3. <i>Diferencia entre sistema de asa abierta vs sistema de asa cerrada.</i>	10
3.4. <i>Evidencia científica sobre los HCL.</i>	11
3.5. <i>Indicaciones del sistema de asa cerrada.</i>	13
3.6. <i>Sistema Tandem t: Slim x2 con tecnología Control-IQ.</i>	16
3.7. <i>Evidencia científica sobre el Sistema Tandem Control-IQ.</i>	17
<b>4. Hipótesis y objetivos.</b>	18
4.1. <i>Hipótesis.</i>	
4.2. <i>Objetivo principal.</i>	
4.3. <i>Objetivos secundarios.</i>	
<b>5. Pacientes y métodos.</b>	19
5.1. <i>Diseño del estudio.</i>	
5.2. <i>Sujetos del estudio.</i>	
5.3. <i>VARIABLES del estudio.</i>	
5.4. <i>Recogida de datos.</i>	
5.5. <i>Análisis estadístico de los datos.</i>	
<b>6. Resultados.</b>	22
6.1. <i>Análisis descriptivo de las características basales de la muestra.</i>	
6.2. <i>Análisis descriptivo de las variables a los 8 meses de uso del Sistema Tandem Control-IQ.</i>	
<b>7. Discusión.</b>	31
<b>8. Fortalezas y limitaciones.</b>	35
<b>9. Conclusiones.</b>	36
<b>10. Aprendizaje obtenido del trabajo.</b>	38
<b>11. Bibliografía.</b>	39

## 1. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADA: American Diabetes Association

AMGC: Automonitorización de glucosa capilar

BPC: Buena práctica clínica

CV: Cardiovascular

CV: Coeficiente de variación

DM: Diabetes mellitus

DM1: Diabetes mellitus tipo 1

ERD: Enfermedad renal diabética

ET: Educación terapéutica

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

GI: Glucosa intersticial

GMI: Indicador de control de glucosa

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

HCL: Hybrid Closed Loop (sistema de asa cerrada)

HUC: Hospital Universitario de Canarias

IMC: Índice de Masa Corporal

ISCI: Sistema de infusión subcutánea continua de insulina

MCG: Monitorización continua de glucosa

MCG-TR: Monitorización continua de glucosa en tiempo real

MDI: Múltiples dosis de insulina

MFG: Monitorización flash de glucosa

SAP: Sensor Augmented Pump (bombas de insulina aumentadas por sensor; sistemas de asa abierta). También: Sistema informático del Servicio Canario de Salud.

SCS: Servicio Canario de Salud

SED: Sociedad Española de Diabetes

SMCD: Standards of Medical Care in Diabetes

TAR: Time above range (tiempo por encima de rango)

TBR: Time below range (tiempo por debajo de rango)

TIR: Time in range (tiempo en rango)

## **2. RESUMEN/ABSTRACT**

### **Resumen**

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad que cursa con déficit total de insulina y se asocia a una alta tasa de muertes prematuras e invalidez. El objetivo del tratamiento de las personas con DM1 es aumentar la esperanza y la calidad de vida, para lo cual es necesario realizar un control glucémico que remede las acciones del páncreas endocrino mediante un tratamiento intensivo y precoz con insulina y registro exhaustivo de glucemia que permita ajustes finos. Esto conduce a la glucemia a valores próximos a la normalidad y evita hipoglucemias. Recientemente disponemos de sistemas de infusión continua de insulina (ISCI) vinculados a los nuevos dispositivos de monitorización continua de glucosa (MCG), denominados sistemas de asa cerrada o HCL (de sus siglas en inglés *Hybrid Closed Loop*) o sistemas de infusión automatizada de insulina. Estos sistemas permiten a los pacientes anticiparse y tomar decisiones ante eventos agudos de hipo e hiperglucemia, mejorar el control glucémico a largo plazo y posiblemente evitar o retrasar complicaciones.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de las personas con DM1 portadoras de sistemas de asa cerrada (HCL) con la bomba de infusión continua de insulina Tandem t: Slim X2 y el sensor de MCG Dexcom G6 del Hospital Universitario de Canarias (HUC) (99 adultos). El objetivo fue analizar el impacto de dicha tecnología en el control glucémico, evaluando tanto los parámetros glucométricos que proporcionaba ésta como los datos analíticos previos y posteriores a la instauración de dicho sistema, con un intervalo aproximado de 8 meses de media.

Se ha objetivado un descenso en la HbA1c de  $0.6 \pm 0.6\%$  ( $p < 0.001$ ) en los pacientes portadores de HCL (magnitud de descenso con relevancia clínica), con un incremento de tiempo en rango (TIR), y un descenso tanto del tiempo por encima de rango (TAR) como del tiempo por debajo de rango (TBR).

**PALABRAS CLAVE:** Diabetes tipo 1, sistemas de asa cerrada, control glucémico, tecnología aplicada a la diabetes.

## **ABSTRACT**

Type 1 diabetes mellitus (DM1) is a disease that occurs with total insulin deficiency and is associated with a high rate of premature death and disability. The objective of treating people with DM1 is to increase life expectancy and quality, for which intensive and early glycaemic control is needed, mimicking the actions of the endocrine pancreas, bringing blood glucose to values close to normal and avoiding hypoglycemia. Intensive insulin treatment and exhaustive blood glucose recording are required to allow fine adjustments. Recently we have continuous insulin infusion (CSI) systems linked to new continuous glucose monitoring (CGM) devices, called closed-loop systems or HCL (Hybrid closed loop) or automated insulin infusion systems. These systems allow patients to anticipate and make decisions in acute hypo and hyperglycemia events; improve long-term glycaemic control and possibly avoid or delay complications.

An observational, descriptive and retrospective study was carried out on people with DM1 wearing closed-loop systems (LCH) with the Tandem t:Slm X2 continuous insulin infusion pump and the Dexcom G6 continuous glucose monitoring (CGM) sensor from the University Hospital of the Canary Islands (HUC) (99 adults). The objective was to analyze the impact of this technology on glycaemic control, evaluating both the glucose parameters provided and the analytical data before and after the establishment of the system, with an interval of approximately 8 months on average.

A decrease in HbA1c of  $0.6\pm 0.6\%$  ( $p < 0.001$ ) has been observed in patients with LCH (magnitude of decrease with clinical relevance), with an increase in time in range (TIR), and a decrease in both time above range (TAR) and time below range (TBR).

**KEY WORDS:** Type 1 diabetes, closed loop system, glycaemic control, diabetes technology.

### 3. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica sistémica y crónica del páncreas endocrino en la que existe un déficit absoluto o relativo de insulina y se asocia a una alta tasa de muertes prematuras e invalidez, lo que se traduce en un elevado impacto socioeconómico. El diagnóstico de DM supone un acortamiento del número de años vividos (la principal causa de muerte son los eventos cardiovasculares [CV]) y una disminución de la calidad de vida (por las complicaciones crónicas y los tratamientos). Su incidencia está aumentando en todo el mundo, lo que supone un enorme coste sanitario y ejerce una enorme presión sobre los sistemas de salud (1).

En España, la prevalencia global de la diabetes (sobre todo DM tipo 2) se estima entre el 12% y el 14%, y tiende a aumentar con la edad, en hombres y en presencia de otros factores de riesgo como hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, niveles bajos de colesterol HDL, obesidad abdominal, antecedentes familiares de diabetes de primer y segundo grado, así como un bajo nivel de educación (2). La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) representa del 5% al 10% de todas las DM y su incidencia también está aumentando en todas las poblaciones, lo que sugiere una fuerte influencia ambiental, aunque no está completamente establecida. La DM1 afecta principalmente a la franja de población joven y se caracteriza por la lesión/destrucción del islote de Langerhans y, con ello, un déficit absoluto de insulina que se traduce en hiperglucemia aguda y que es fatal en caso de no tratarse. El descubrimiento de la insulina hace ya más de un siglo cambió el curso evolutivo de la enfermedad y la transformó en la patología crónica que ahora conocemos.

El objetivo del tratamiento de las personas con DM es aumentar su esperanza y calidad de vida. Su abordaje se basa en dos pilares fundamentales: tratar de manera conjunta todos los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) del paciente, y aplicar un enfoque precoz e intensivo en el tratamiento con insulina para lograr un buen control metabólico. Conseguir este control glucémico óptimo exige que el tratamiento que apliquemos emule las secreciones de insulina que el páncreas endocrino llevaría a cabo de manera fisiológica. Esta tarea precisa:

- Un registro exhaustivo de la glucemia, ya sea a través de la automonitorización de glucosa capilar (AMGC) o, más recientemente, a través de la monitorización

continua de glucosa (MCG). Conocer la glucemia nos permite llevar a cabo ajustes finos tanto de las excursiones glucémicas prandiales como de las derivadas de diferentes situaciones de la vida diaria.

- Un tratamiento de reemplazo con insulina, que debe ser temprano e intensivo. El tratamiento intensivo más habitual de las personas con DM1 se realiza con múltiples inyecciones subcutáneas (múltiples dosis de insulina [MDI]) con pauta bolo-basal (esto es, ajustes diarios de la dosis de insulina en función de la glucemia capilar/ingesta de carbohidratos o eventos de ejercicio o enfermedad).

Con estas dos herramientas se trata de conseguir unos valores de glucemia lo más próximos a la normalidad y se previene la aparición de complicaciones agudas (hipoglucemias/cetoacidosis) y crónicas (las derivadas de la hiperglucemia crónica, es decir, lesiones en el endotelio de grandes y pequeños vasos, así como en el parénquima de los diferentes órganos de la economía). Son diversos los estudios que han demostrado que un buen control glucémico previene la aparición de las complicaciones asociadas a la DM1. El estudio DCCT ('Ensayo de control y complicaciones de la diabetes') realizado en 1993 demostró por primera vez que la reducción intensiva de la glucosa reduce el riesgo de las complicaciones a largo plazo de la diabetes (3), encontrando una relación inversa entre el valor de la HbA1c y la incidencia de complicaciones crónicas. Además, los resultados derivados del estudio DCCT y del 'Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications' (EDIC) demostraron que el tratamiento de carácter intensivo se asoció, a los 30 años de iniciada la intervención, con una menor incidencia de complicaciones crónicas y muerte por todas las causas (6% vs 20%), obteniéndose beneficios de una terapia intensiva incluso décadas después aún habiendo desintensificado posteriormente el tratamiento (4). Así pues, el registro exhaustivo de la glucemia asociado a un tratamiento intensivo con insulina: reduce las complicaciones de la enfermedad, disminuye las comorbilidades, previene muertes prematuras y reduce los costes asociados a la DM.

Esta terapia intensiva exige un alto grado de implicación por parte del paciente para ser exitosa y lograr una correcta autogestión diaria de la enfermedad. El tratamiento de la DM1 precisa de múltiples refuerzos de educación terapéutica (ET) (5) y de la toma activa de decisiones a diario por parte del paciente. Está ampliamente

demostrado que la DM1 tiene un gran impacto psicológico y sobre la calidad de vida en las personas que la padecen y en su entorno familiar y social (6). Además, el miedo a las complicaciones agudas (sobre todo hipoglucemias) y crónicas, la interferencia con el descanso nocturno y en las actividades de la vida diaria, entre otros, pueden generar un elevado nivel de estrés y ‘burnout’. Diversos estudios demuestran que esto puede traducirse en un peor control glucémico (7) y un empeoramiento del curso de la enfermedad.

Afortunadamente, las herramientas terapéuticas para la DM1 han progresado rápidamente en los últimos años y, en particular, la tecnología aplicada para el control de la diabetes ha avanzado enormemente. De hecho, se estima que el uso de diferentes opciones tecnológicas se convertirá en el estándar de atención para el manejo de la DM1 en los próximos años (8).

A lo largo de este último siglo, desde el descubrimiento de la insulina (entre 1921 y 1922) y tras la primera bomba subcutánea de insulina en la década de los setenta, los avances en la tecnología para la diabetes se han ido sucediendo a gran velocidad. Con la llegada de la monitorización continua de la glucosa (MCG), se ha logrado una forma más simple de administración automatizada de insulina, permitiendo conformar inicialmente los ‘sistemas de asa abierta’ o ‘bombas de insulina aumentada por sensor’ (SAP). Esta herramienta demostró una mejora significativa en el tratamiento de la DM1 (1). A día de hoy, nos encontramos en un punto en el que se ha conseguido la automatización casi completa del proceso de reemplazo de la insulina: desde el control de la glucemia hasta la administración de la insulina, controlado por un algoritmo matemático de acuerdo con los valores de la monitorización de glucosa en tiempo real (MCG-TR). Esta terapia se denomina “sistema de asa cerrada”, y es el objeto principal de este estudio.

### **1. Diferencia AMGC vs MCG.**

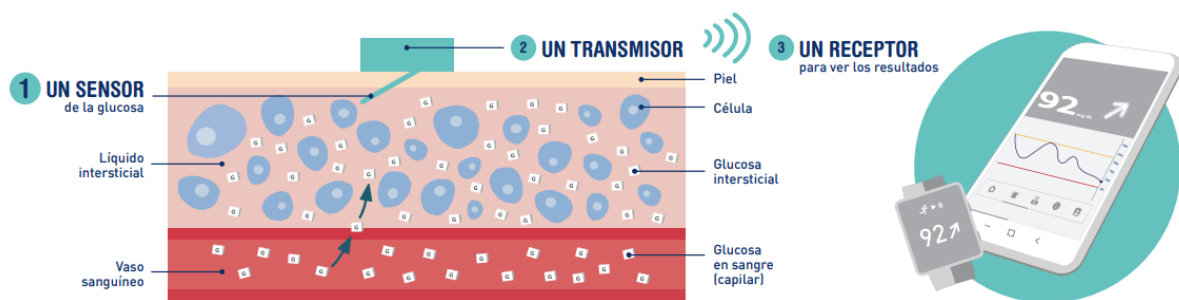
El tratamiento intensivo con insulina que necesitan los pacientes DM1 exige también una automonitorización intensiva de la glucemia capilar (AMGC) más de 6 veces al día con el fin de poder autoajustar la dosis de insulina (9-12). Cuanto mayor es la frecuencia de medidas (punciones) diarias, mejor ajuste de insulina y mejor control



metabólico de la enfermedad, tal y como demostraron los estudios DCCT y UKPDS (13). Por ejemplo, en un estudio reciente realizado por la Sociedad Española de Diabetes (SED) se observó que, a mayor número de AMGC realizados, el nivel de HbA1c era menor: 8,0% con 0-3 controles/día, 7,5% con 4-6 controles/día; 7,1% con 7-9 controles/día (14).

Sin embargo, de lo que acabamos de exponer se deduce que la AMGC posee dos grandes limitaciones: la necesidad de realizar múltiples punciones digitales dolorosas al día, (insuficiente especialmente en el periodo nocturno) y ser un parámetro estático (la AMGC nos da una ‘foto’ de la glucemia en un momento puntual, pero no realiza una monitorización continua de la glucemia ni indica las tendencias de evolución de la misma) (9-12). Además, tampoco dispone de un sistema de alarmas que avise al paciente de forma anticipada de la existencia de disglucemia (que cobra especial relevancia para detectar hipoglucemias desapercibidas u oligosintomáticas). En este sentido, es importante recordar que la presencia de hipoglucemias también aumenta la mortalidad de forma directa (especialmente las desapercibidas), así como complicaciones y costes al sistema sanitario (9-11).

Estas limitaciones se han conseguido solventar con la aparición de los sistemas de monitorización continua de glucosa (MCG), unos dispositivos que se implantan en zonas del cuerpo con abundante tejido adiposo subcutáneo (abdomen, glúteos, brazos) y que constan de 3 componentes: sensor, transmisor y receptor (**Figura 1**).



**Figura 1.** Componentes y funcionamiento de los sistemas de MCG. Fuente: web médica acreditada ([www.solucionesparaladiabetes.com](http://www.solucionesparaladiabetes.com))

El primer componente del sistema de MCG, un sensor con un filamento metálico de pocos milímetros, es capaz de medir de forma continuada las concentraciones de glucosa en el fluido intersticial (glucosa intersticial o GI).

Conectado al sensor hay un transmisor de pequeño tamaño (segundo componente) que almacena los datos de GI y los envía, de manera inalámbrica y en tiempo real, a un receptor (tercer componente), que puede ser una bomba de insulina y/o un monitor independiente con una pantalla que muestra los resultados (como por ejemplo, un teléfono móvil). En el caso del MCG-TR, muestra: actualizaciones de la GI cada 3-5 minutos durante las 24h, flechas de tendencia y gráficas de glucemia. Este monitor puede, además, generar alarmas en forma de señales acústicas y vibratorias (15).

La MCG-TR frente a la AMGC:

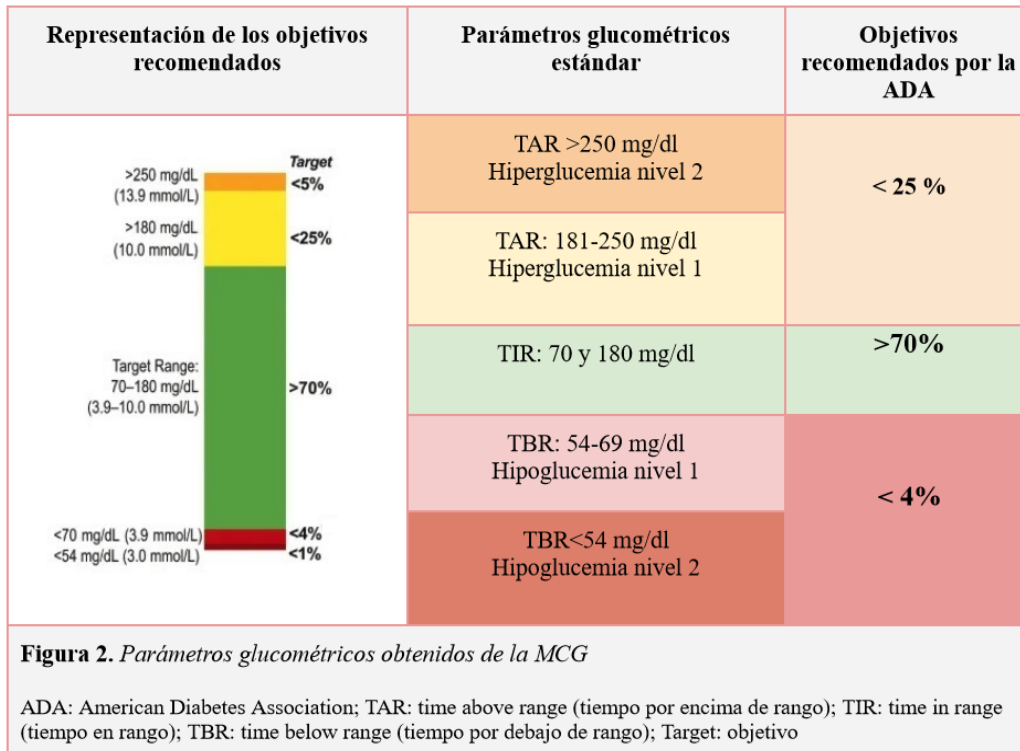
- Permite una medición continuada (incluido periodo nocturno), donde se analizan cientos de valores.
- No es estática, sino continua, lo que proporciona una tendencia de la pendiente de glucemia y ayuda a la toma de decisiones de forma anticipada.
- Lleva incorporadas alarmas de hiper e hipoglucemias para avisar al paciente (esencial en hipoglucemias oligopercibidas) (12,16).
- Ha demostrado sólidas evidencias clínicas de su superioridad frente a la AMGC (mejoría del control metabólico, prevención de complicaciones agudas, mejora en la calidad de vida/ complicaciones) (2,5,9,12,14,16).

### **3.2. Importancia del control de la HbA1c y de la glucometría según los consensos internacionales.**

Hasta ahora, la medición de HbA1c era el único parámetro del que disponíamos para valorar el control glucémico. Indica el promedio de glucemias mantenido durante el trimestre anterior a la prueba, es decir, refleja la glucemia promedio durante aproximadamente 3 meses. Esta prueba es la principal herramienta para evaluar el control glucémico en la diabetes, tiene un fuerte valor predictivo para las complicaciones y hasta ahora era la principal variable utilizada para fijar objetivos terapéuticos.

Sin embargo, la aparición de la MCG ha traído consigo la aparición de nuevos parámetros glucométricos que complementan las limitaciones de la HbA1c; como medida indirecta promedio, la HbA1c es estática y resulta insuficiente, ya que no proporciona información sobre la variabilidad glucémica o las hipoglucemias.

Por este motivo, la American Diabetes Association (ADA), que publica anualmente los ‘Standards of Medical Care in Diabetes’ (SMCD) y es un referente internacional en la asistencia y manejo de los pacientes con DM (13), recomienda tener en cuenta tanto la HbA1c como los nuevos parámetros glucométricos extraídos de la MCG para el seguimiento y control del paciente diabético. Estos últimos se definen en la **Figura 2**.



Además, la ADA fija como objetivo de buen control glucémico una HbA1c <7%, lo que equivale a una glucosa en sangre <154 mg/dl (correlación que se basa en el estudio ADAG) y a un tiempo en rango (TIR) del 70%. En España, se estima que <1/3 de los pacientes con DM cumplen este objetivo (4).

De la MCG se obtienen también otros datos glucométricos valiosos:

- Coeficiente de variación (CV): cuantifica la variación diaria de los niveles de glucosa en diferentes momentos del día en relación con el valor promedio. Su valor debe ser < 36%
- Indicador de control de glucosa (GMI): estima la HbA1c. Debe ser <7%.
- Glucosa media: se recomienda que sea <154 mg/dl
- Porcentaje de tiempo en que la MCG está activa.

Según los SMCD de la ADA, se considera un control glucométrico óptimo cuando se cumplen estos 4 objetivos: TIR>70%, TBR<4%, TAR<25% y CV<36% (13).

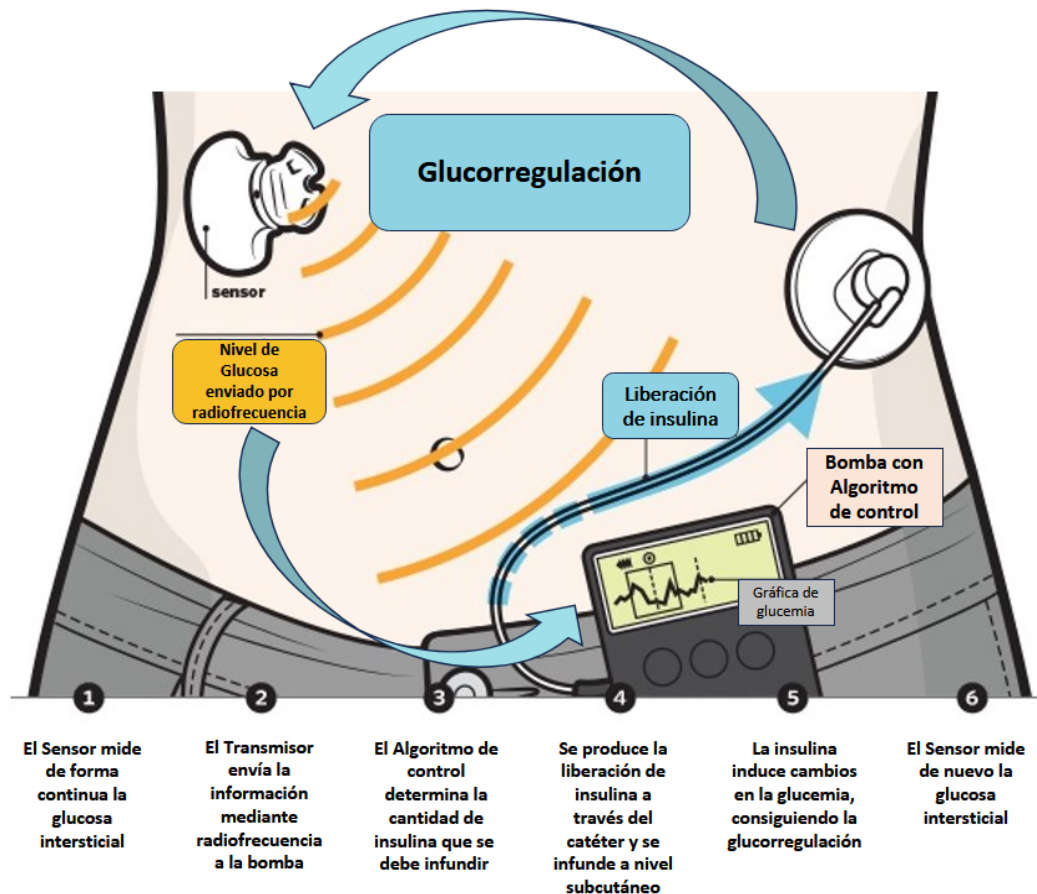
### **3.3. Diferencia entre sistema de asa abierta vs sistema de asa cerrada.**

#### **Sistemas de asa abierta**

Los sistemas SAP (sensor augmented pump) combinan el sensor (MCG-TR) y la bomba (ISCI). Estos sistemas incorporan una función de suspensión automática de insulina cuando los niveles de glucosa bajan de un umbral predeterminado por el usuario, o cuando la tendencia de dichos niveles indica que se traspasará ese umbral en poco tiempo (sistema predictivo de suspensión) (8).

#### **Sistemas de asa cerrada**

Estos sistemas van un paso más allá de los sistemas de asa abierta, ‘cerrando’ el proceso de glucohomeostasis. Se han creado mediante estudios de ingeniería de control algoritmos matemáticos que permiten al sensor y a la bomba ‘hablar entre sí’ y modularse mutuamente. Es este algoritmo el que, en función de las lecturas de glucosa intersticial por parte del sensor, determina la insulina que debe infundir la bomba con el objetivo de mantener la glucosa en sangre lo más estable posible (15), simulando la fisiología de las células beta pancreáticas (con este fin, la insulina que infunde la bomba es de tipo rápida). Este diálogo entre la bomba y el sensor que hace posible el algoritmo matemático “cierra el bucle” (o loop, en inglés) en este proceso de glucohomeostasis, motivo por el que a estos sistemas se les denomina ‘hybrid closed loop’ (HCL), ‘sistema de asa cerrada’ o ‘páncreas artificial’. Este mecanismo se ilustra en la **Figura 3**.



**Figura 3.** Componentes y funcionamiento de los sistemas de asa cerrada. Fuente: imagen modificada de web médica acreditada.

Pero, ¿por qué se denominan híbridos? Pese a la complejidad de estos algoritmos, todavía es preciso añadirles el bolo prandial a partir de la estimación de los carbohidratos de la ingesta, de la misma forma que se hace actualmente. Por eso se denominan sistemas semiautomáticos o ‘híbridos’. Se está investigando en algoritmos que detecten automáticamente una ingesta para poder así eliminar esta necesidad (15).

### 3.4. Evidencia científica sobre los HCL

El uso de estos sistemas se sustenta en un amplio número de estudios científicos a nivel nacional e internacional que evidencian sus beneficios, tanto en el control glucémico como sobre la calidad de vida de los pacientes DM1. Las características y conclusiones principales de algunos de estos estudios se muestran de manera representativa a continuación en la **Tabla 1**.

**Tabla 1.** Evidencias sobre la mejora del control glucémico y de la calidad de vida en DM1 tras la instauración de un **Sistema Híbrido de Asa Cerrada (HCL)** en estudios nacionales e internacionales.

Autor, año, revista	Tipo de estudio	Población evaluada	Pacientes (n)	Edad (años ± DE)	Tiempo (meses)	Hallazgos en HbA1c y en la glucometría	Conclusiones
<i>Tauschmann et al., 2018, Lancet (17)</i>	multicéntrico, abierto, aleatorizado HCL vs SAP	Adultos y niños (Reino Unido y EEUU)	86	> 6	3	↑TIR: 10,8 % ↓HbA1c: 0,36 %	HCL mejoró el control glucémico y redujo el riesgo de hipoglucemia en ptes. con control subóptimo, tanto en niños y adolescentes como en adultos.
<i>Jiao X et al. 2022, BMJ Diabetes Research &amp; Care (3)</i>	Revisión sistemática, metanálisis HCL vs SAP	Adultos y niños (multinacional)	817		2-6	↑TIR: 10.32% ↓HbA1c: 0.30% ↓TAR: 8.89%; ↓TBR: 1.09% ↓Glucosa media: 10.57 mg/dL	Se demostró mejora en el control glucémico con HCL en todas las poblaciones. No hubo diferencias respecto a la calidad de vida entre ambos grupos.
<i>Beato-Vibora et al., 2021, Diabetes Research and Clinical Practice (6)</i>	Análisis prospectivo HCL vs SAP	Adolescentes y adultos (España)	52	43 ± 12	3	↑ TIR: 12.8% ↓HbA1c: 0.56% ↓TAR : 12.6% ↓TBR ↓Glucosa media: 18 mg/dL No hubo hipoglucemias graves ni cetoacidosis	Se objetivó mejoría en el control glucémico y una reducción del miedo a la hipoglucemia, una mejor calidad de vida, una mejor experiencia con el sensor de glucosa y una mejor calidad de sueño.
<i>Beato-Vibora et al., 2022, Diabetes Research and Clinical Practice (18)</i>	Análisis Prospectivo HCL a largo plazo	Niños, adolescentes y adultos (España)	135	35 ± 15	12	↑TIR: 10.15 % ↓TAR : 9.7% ↓TBR: 0.5% % TIR>70%: ↑39%	Se demostró que los beneficios del sistema HCL se mantienen a largo plazo.
<i>Amigó et al. 2023 Diabetes Research and Clinical Practice (8)</i>	Análisis Prospectivo HCL vs SAP	Adultos (España)	66	44 ± 11	3	↑TIR: 11.6% ↓TAR: 8.9% ↓TBR < 70 mg/dl: 1.2% ↓TBR< 55 mg/dl: 0.4% ↓CV: 2.5%	Mejoraron todos los parámetros glucémicos así como el miedo a la hipoglucemia, el grado de angustia asociado al tratamiento y al ámbito interpersonal.

DE: desviación estándar; HbA1c: hemoglobina glicosilada; TIR: Tiempo en rango (70-180 mg/dl); TAR: Tiempo por encima de rango (>180 mg/dl); TBR: Tiempo bajo rango (<70 mg/dl); HCL: hybrid closed-loop (sistema de asa cerrada); SAP: sensor augmented pump (sistema de asa abierta); Ptes: pacientes.

Además de estos beneficios, también se han demostrado otros no relacionados directamente con la salud del paciente, como las evidencias de ser una terapia costo-efectiva con un gran impacto sobre el SNS de millones de euros (19).

A pesar de todo, existe un margen de mejora sobre algunos puntos negativos en relación al sistema de asa cerrada. Algunos de los descritos por los pacientes incluyen: dificultades técnicas y problemas de conectividad, incomodidad y alteración de la imagen corporal, la intromisión de las alarmas y el uso temporal de los dispositivos (6). Por ejemplo, en un estudio de Beato-Víborá et al. los sujetos recibieron  $3,8 \pm 3,5$  alarmas de hipoglucemia y  $2,2 \pm 2,0$  alarmas de hiperglucemia por día (18).

### **3.5. Indicaciones del sistema de asa cerrada**

Los sistemas de asa cerrada son una alternativa para todas aquellas personas con DM1 que tienen posibilidad de mejorar el control de la enfermedad, ya sea en la consecución de los distintos objetivos de control metabólico como en la calidad de vida, incluyendo, entre otros, aspectos como el descanso nocturno, sobrecarga relativa a la enfermedad o miedo a la hipoglucemia.

Las personas con diabetes candidatas a esta modalidad de tratamiento deben ser correctamente informadas respecto a las nuevas demandas relativas a la utilización de estos sistemas. Dentro de ellas se incluyen:

1. Capacidad para el uso de la tecnología.
2. Necesidad de atender a las alarmas del sistema para conseguir los objetivos propuestos. Necesidad de cambio frecuente y con una periodicidad determinada de los elementos del sistema (ISCI y MCG).
3. Repercusión del uso de dos dispositivos, la bomba y el sensor, sobre la imagen corporal. Responsabilidad de la persona con diabetes respecto al uso del sistema, siendo su intervención fundamental para una mayor optimización de la terapia.
4. Necesidad de al menos 4-6 semanas para valorar una progresiva adaptación a vivir con los componentes del sistema y para la optimización de los algoritmos de control y los parámetros modificables del nuevo sistema.
5. Necesidad de acudir a sesiones de Educación Terapéutica (ET) a fin de entender y optimizar su uso.

Dentro de las **indicaciones clínicas** que se pueden considerar para el uso de un sistema automatizado de insulina se incluyen:

1. Ausencia de consecución de cualquiera de los objetivos de control metabólico establecido por las guías de práctica clínica de las sociedades científicas internacionales para el cuidado de la diabetes (9), Consenso Internacional en Tiempo en Rango (12), Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y del Adolescente (ISPAD) (10). Dentro de ellos se incluyen, pero no son exclusivos, los siguientes:
  - a. HbA1c < 7%.
  - b. Tiempo en rango 70-180 mg/dl > 70%.
  - c. Tiempo en hipoglucemia (< 70 mg/dl) < 4%.
  - d. Tiempo en hiperglucemia grado 2 (> 250 mg/dl) < 5%.
2. Presencia de hipoglucemia problemática (hipoglucemias severas inesperadas, hipoglucemias desapercibidas, exceso de hipoglucemias establecidas a nivel individual).
3. Calidad de vida interferida negativamente por las demandas diarias del cuidado de la diabetes con otros métodos de tratamiento.
4. Sobrecarga mental elevada secundaria a la diabetes.
5. Calidad de vida interferida por consecuencias del efecto de la enfermedad en la integración social o profesional.
6. Insuficiente grado de control metabólico previo al embarazo (HbA1c > 6,5%).
7. Dificultad para realizar deporte con un adecuado control metabólico durante el mismo.

Existen además situaciones clínicas que exigen especial precaución (Gibbons et al.), incluyendo:

- Presencia de retinopatía preproliferativa o proliferativa, por el riesgo de la rápida mejora en el control glucémico y empeoramiento de la visión a corto plazo.
- Posibilidad del desarrollo de neuropatía diabética sensitiva y/o autonómica, localizada o difusa, inducida por una rápida normalización de los niveles de glucemia.



Las **contraindicaciones** de uso de los sistemas de asa cerrada serían las siguientes:

- Incapacidad técnica para manejar un sistema automatizado de insulina.
- Falta de aceptación de la repercusión en la imagen corporal o el impacto psicológico de llevar un sistema automatizado de insulina.
- Adherencia insuficiente previa a la monitorización y cuidados de la diabetes, incluyendo los controles rutinarios analíticos y de valoración clínica en consulta externa.
- En el momento actual:
  - Niños menores de 6 años, grupo etario en el que se están desarrollando los correspondientes ensayos clínicos y modificaciones de los algoritmos para la aprobación de los sistemas automatizados.
  - Embarazo, dada la ausencia actual de un sistema automatizado de insulina aprobado por las agencias reguladoras.

La financiación de estos dispositivos exige un proceso para su aprobación que consta de informes, consentimientos y evaluación. Precisa:

1. Informe específico del Médico Especialista en Endocrinología y Nutrición justificando las necesidades y el aval por parte de la enfermera educadora en DM de haber realizado una ET dirigida.
2. Firma del documento de consentimiento informado por parte del paciente explicando los procedimientos y compromisos que adquiere así como a poder acceder, visualizar y utilizar sus datos (incluidos los glucométricos que pueden ser enviados telemáticamente).
3. Una vez realizados estos procedimientos, las solicitudes son enviadas para valoración por un Comité del Servicio Canario de Salud, quien verifica que el paciente contempla los requisitos exigidos y finalmente da el visto bueno.

Actualmente hay disponibles en España 4 sistemas de asa cerrada en el que ICSI/BICI está vinculado con un sensor de MCG-TR: el sistema MiniMed 670G y Minimed 780G (de la compañía Medtronic), el sistema DIABELOP-DBLGI (de la compañía Roche) y el sistema Tandem t:slim X2 con tecnología control-IQ (compañía Novalab). Todos los pacientes incluidos en este estudio son portadores de este último sistema.

### **3.6. Sistema Tándem t: Slim x2 con tecnología Control-IQ™.**

El sistema de asa cerrada híbrida Tándem t: Slim X2™ con tecnología Control-IQ™ es un sistema avanzado que ajusta automáticamente el régimen basal de insulina en función del valor de la MCG previsto en los próximos 30 minutos, junto a otras variables como la insulina activa, con el objetivo de llevar la glucosa a valores prefijados (112,5 mg/dl-160 mg/dl). El sistema puede administrar bolos de autocorrección. La base para el ajuste automático de insulina es el perfil personal del paciente. Éste, todavía, debe programar y aportar los bolos de insulina antes de la ingesta y ante glucemias elevadas.

Control IQ™ fue el primer sistema de asa cerrada aprobado con bolos de corrección automática y utiliza el algoritmo TypeZero/Dexcom, un software interoperable introducido en la bomba de insulina Tándem t: slim X2™ que trabaja con el sensor Dexcom G6®. La tecnología Control-IQ™ deriva de un sistema desarrollado originalmente en la Universidad de Virginia, en Charlottesville, por un equipo dirigido por Boris Kovatchev, del Centro de Tecnología de Diabetes UVA. Fue aprobado en Estados Unidos por la FDA a finales del 2019, se comenzó a utilizar en adolescentes y adultos en enero de 2020 y se aprobó para niños mayores de 6 años en junio de 2020. En Europa la aprobación de Tándem Basal-IQ™ (sistema de asa abierta) tuvo lugar en 2018 y se declaró la conformidad de la ampliación a Control-IQ™ en julio de 2020, comenzando su utilización en España en noviembre de 2020.

#### **¿Quién puede utilizarlo?**

Indicado:

- A partir de los 6 años.
- Con necesidades de insulina diarias superiores a 10 unidades.
- Un peso superior a 25 kg.

No indicado:

- En niños menores de 6 años.
- En mujeres embarazadas.
- En personas sometidas a diálisis.
- En pacientes gravemente enfermos.
- Si se utiliza hidroxiurea (por riesgo de hipoglucemia grave).

### 3.7. Evidencia científica sobre el uso del Sistema Tandem Control-IQ™

**Tabla 2.** Evidencias sobre la mejora del control glucémico y de la calidad de vida en DM1 tras la instauración del Sistema Tandem Control-IQ™ en estudios internacionales.

Autor, año, revista	Tipo de estudio	Población evaluada	Pacientes (n)	Edad (años)	Tiempo (meses)	Hallazgos en el control de la HbA1c y la glucometría	Conclusiones
<i>Brown et al., 2019, NEJM (20)</i>	RC, Multicéntrico  HCL vs SAP	Adolescente y adulta (EEUU)	168	14-71	6	↑ TIR: 11%; ↓ HbA1c: 0.33% ↓ TAR: 10%; ↓ TBR: 0,88% ↓ Glucosa media: 14 mg/dL No hubo hipoglucemias graves ni cetoacidosis diabética	Se demostró mejora en el control glucémico y buena aceptación (4,8/5 deseaban continuar y 4,7/5 dijeron que era muy fácil de utilizar).
<i>Breton et al., 2020, NEJM</i>	RC Multicéntrico, abierto  HCL vs SAP	Pediátrica	101	6-13	4	↑ TIR: 12%; ↓ TBR: 0,2% No hubo hipoglucemias graves ni cetoacidosis diabética	Se demostró que su utilización era segura y eficaz en este grupo de edad.
<i>Kanapka et al.</i>	Observacional, Prospectivo	Pediátrica	100		3	↑ TIR: 10%; TIR>70%: 36% ↓ TBR	Se demostró mejora en el control glucémico y estabilidad resultados en el tiempo.
<i>Ekhlaspour et al., 2021</i>	Piloto Multicéntrico	Pediátrica (EEUU)	12	2-5	5 días	↑ TIR: 7.6% No hubo hipoglucemias graves ni cetoacidosis diabética	Se vio que el sistema era seguro en niños de 2-5 años.
<i>Ekhlaspour et al., 2019</i>	RC	Pediátrica	48	13-18 6-12		↑ TIR: 12.5%; ↓ Glu Media No hubo hipoglucemias graves ni cetoacidosis diabética	Su uso es eficaz y seguro durante periodos prolongados de ejercicio en condiciones de altitud elevada y baja temperatura.
<i>Pinsker et al., 2021</i>	Observacional		1.435		2	↑ TIR: 10% (este incremento fue superior en la noche); Glucosa media: 144 mg/dl; HbA1c media: 6.9%	Hubo un alto grado de satisfacción. La mayoría refirió buena calidad de vida.

*HbA1c: hemoglobina glicosilada; TIR: Tiempo en rango (70-180 mg/dl); TAR: Tiempo por encima de rango (>180 mg/dl); TBR: Tiempo bajo rango (<70 mg/dl); Glu: glucosa; RC: randomizado controlado; HCL: closed-loop Tandem-Control IQ (sistema de asa cerrada); SAP: sensor augmented pump (sistema de asa abierta).*

## **4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **4.1. Hipótesis**

La transición de un sistema de asa abierta hacia un sistema de asa cerrada en personas con DM1 portadoras de ICSI + MCG induce cambios en el control metabólico, objetivado a través de los valores de HbA1c y de los parámetros glucométricos.

### **4.2. Objetivo principal**

Evaluar los cambios que se producen en el control metabólico (HbA1c y parámetros glucométricos: tiempo en rango -TIR-, tiempo por encima de rango -TAR-, tiempo debajo de rango -TBR-, coeficiente de variabilidad -CV- y glucosa media -GMI-) al pasar de un sistema de asa abierta a un sistema de asa cerrada en un intervalo aproximado de 8 meses.

Asimismo, a través de este proyecto se pretende realizar la curva de aprendizaje en investigación clínica por parte de la alumna de último curso del Grado en Medicina.

### **4.3. Objetivos secundarios**

Realizar el análisis descriptivo de toda la población con DM1 portadora de este sistema, aportando las características generales de los pacientes: edad, sexo, años de evolución de la diabetes, peso e IMC, ISCI previa sin sensor, complicaciones crónicas y otras enfermedades autoinmunes asociadas.

## **5. PACIENTES Y MÉTODOS**

### **5.1. Diseño del estudio**

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo para analizar el impacto sobre el control glucémico tras hacer la transición desde otro sistema de administración de insulina y registro de glucemia a un sistema de asa cerrada híbrido (HCL) Tandem t: Slim X2-Dexcom G6 (modo CONTROL -IQ) en el HUC.

Para seleccionar los pacientes del estudio, partimos de todas las solicitudes incluidas en el registro de pacientes a los que su médico responsable hubiese indicado el cambio de modalidad. Para mejorar la calidad del estudio, se llevó a cabo un cribado eliminando a todos aquellos cuyas características no se ajustaran al diseño inicial.

### **5.2. Sujetos del estudio**

Personas con DM1 portadores del sistema HCL Tandem-Dexcom (en modo CONTROL-IQ) en seguimiento en las consultas de Endocrinología y Nutrición del HUC. Se seleccionaron a partir de todas las solicitudes de tecnología de pacientes adultos del HUC al SCS, las personas adultas con DM1 portadores de sistema HCL con bomba de infusión subcutánea de insulina (ISCI) Tandem t:slim X2 y el sensor de MCG Dexcom G6 en modo Control-IQ tras firma de consentimiento informado para comenzar su análisis.

La hipótesis de partida tomó como fecha de referencia la del cambio a modo automático Control-IQ, y se registraron diferentes variables (principales y secundarias) en esa fecha (tiempo 0) y a los 8 meses de media de uso.

### **5.3. Variables del estudio**

#### **Principales:**

- Parámetros glucométricos (TIR, TBR, TAR, CV y GMI) previo al cambio de sistema de asa cerrada y a los 8 meses.
- HbA1c determinada por laboratorio previo al cambio de sistema de asa cerrada y a los 8 meses.

**Secundarias:** Sexo, edad, años de evolución de la DM1, existencia previa de ISCI sin sensor, ISCI con sistema basal - IQ o ausencia de ISCI previo al cambio a sistema de asa cerrada Control-IQ, peso e IMC, existencia de complicaciones crónicas microvasculares (retinopatía diabética, enfermedad renal diabética y polineuropatía diabética), complicaciones macrovasculares (cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica e ictus) y asociación a otras enfermedades autoinmunes.

#### **5.4. Recogida de datos**

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético del HUC y sigue los principios éticos para las investigaciones médicas de la Declaración de Helsinki. La recopilación y análisis de datos se llevó a cabo durante el año académico 2022-2023, bajo la supervisión de los tutores encargados del estudio y siguiendo las normas de la Buena Práctica Clínica (BPC). Los datos se obtuvieron a partir de las historias clínicas del sistema informático empleado en el HUC (el sistema SAP) y los datos glucométricos de las plataformas informáticas (Glooko® y Diasend®) a la que derivaba los datos el sistema HCL. Los pacientes habían consentido compartir la información y a medida que acudían a revisiones de su rutina clínica firmaron un consentimiento para el análisis de los datos. Con el objetivo de preservar la confidencialidad, los datos personales fueron disociados/anonimizados en la base de datos.

Para la búsqueda bibliográfica de este trabajo se ha recurrido mayoritariamente a los contenidos de la base de datos de MEDLINE a través del motor de búsqueda PubMed, donde se han elegido una serie de artículos teniendo en cuenta su relevancia, índice de impacto y fechas recientes de publicación. Las palabras que se introdujeron fueron combinaciones de: '*closed loop system*', '*diabetes technology*' y '*type 1 diabetes*'.

#### **5. 5. Análisis estadístico de los datos**

Para realizar el análisis estadístico, la base de datos elaborada se exportó al sistema '*Statistical Package for Social Science*' (SPSS) versión 27 en español. Los resultados de las variables cuantitativas se presentan como valores medios +/- la desviación estándar (DE), y las variables cualitativas en forma de frecuencias y porcentajes. Se consideró un

valor  $p < 0,05$  estadísticamente significativo. Se utilizó la prueba "T de Student" para comparar las medias de las variables continuas y la prueba "Chi cuadrado de Pearson" para estudiar la asociación entre variables categóricas.

Para analizar potenciales factores predictores de mejor control glucométrico se dividió a la muestra en 2 grupos:

a) Pacientes con control óptimo (cumplían los 4 criterios de buen control).

b) Pacientes que no cumplían los 4 criterios de buen control.

Se efectuó análisis multivariable para detectar potenciales diferencias entre ambos grupos. Las variables analizadas fueron: edad, sexo, tiempo de evolución de la diabetes, TIR basal y HbA1c inicial.

## **6. RESULTADOS**

### **6.1. Análisis descriptivo de las características basales de la muestra**

Se seleccionaron 143 personas con DM1 portadoras de sistema HLC Tándem-Dexcom en modo CONTROL IQ seguidas en las consultas de Endocrinología y Nutrición del HUC. El 100% de la muestra fue adulta; se excluyeron del estudio algunas personas por los siguientes motivos: embarazo en el transcurso de los 8 meses, tener un intervalo de los parámetros glucométricos y/o de HbA1c demasiado amplio, falta de adherencia y/o seguimiento clínico (seguimiento errático), mal uso y/o desconexión frecuente del modo automático o falta de datos. Finalmente, fueron seleccionados 99 pacientes, con una edad media de 40,6 +/- 11 años (en un rango desde los 20 hasta los 63 años), con una mayor proporción del sexo femenino (72,7%) frente al masculino (27,3%). El tiempo de evolución de la DM1 fue de media 24,4 +/- 11,3 años.

#### **6.1.1. Administración de insulina**

El 40,4% de los pacientes usaba ya ISCI previa a la instauración del sistema integrado. Por contra, el 59,6% tuvo primero un dispositivo de MCG y después agregó la bomba. Respecto al tipo de insulina empleado, el 92,9% empleaba insulina Aspart (Novorapid®), el 6,1% insulina Lispro (Humalog®) y el 1% insulina Faster Aspart (Fiasp®).

#### **6.1.2. Comorbilidades**

En cuanto a las complicaciones crónicas:

- El 48.5% de los pacientes había desarrollado complicaciones microvasculares: un 32.3% tenía sólo 1 de las 3; en el 10.1% coexistían 2 simultáneamente y en el 6.1% se presentaron las 3 complicaciones microvasculares a la vez. La más prevalente fue la retinopatía diabética.
  - a. Retinopatía diabética (RD): 42,4%
    - No proliferativa leve o moderada (sin necesidad de tto. oftalmológico, sólo seguimiento): 21.2%
    - No proliferativa grave o proliferativa o cualquier RD con necesidad de tratamiento oftalmológico activo: 21,2%
  - b. Enfermedad renal diabética (ERD): 13.1%
    - Incipiente (ERD con microalbuminuria): 9,1%



- Establecida (ERD con proteiunuria y/o disminución de la FG (ERD> igual 3b)): 4%
  - c. Polineuropatía diabética: 15,2%
- Respecto a las complicaciones macrovasculares, estaban presentes en el 4%.
  - d. Cardiopatía isquémica: 3%
  - e. Enfermedad arterial periférica: 1%
  - f. Ictus: 0%
- La prevalencia de otras enfermedades inmuno-mediadas fue del 41,5% y mayormente fue debida a la enfermedad tiroidea autoinmune, presente hasta en un cuarto de los pacientes (25.3%). Se encontraron otras en menor proporción: asma (6.1%), celiaquía (4%), psoriasis (3%), gastritis crónica atrófica (2%), artritis reumatoide (2%) y lupus eritematoso sistémico (1%).

### **6.1.3. Datos antropométricos**

El peso previo recogido fue de  $80.6 \pm 17.7$  y el IMC fue  $27.3 \pm 5.1$  kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso). La recogida del peso y el IMC fue parcial, ya que fueron las variables menos descritas en las historias clínicas. El peso previo se encontró en 77/99 pacientes (78%), y el IMC previo se pudo calcular en 64/99 (65%). Además, en algunos pacientes los valores de peso e IMC más próximos a la fecha '0' correspondían al de muchos meses previos (no más de dos años) por no existir datos más recientes.

### **6.1.4. Control metabólico**

Antes del cambio de sistema, se observó una HbA1c de  $7.1 \pm 0.8\%$  y el tiempo en rango (TIR) era del  $65.6 \pm 13\%$ . Las hipoglucemias (TBR) fueron del  $2.1 \pm 1.9\%$  y las hiperglucemias (TAR) supusieron el  $32.3 \pm 13.3\%$  del tiempo. El CV fue del  $36.5 \pm 4\%$ , y la GMI,  $7.1 \pm 0.5\%$ .

## 6.2. Análisis descriptivo de las variables 8 meses después de uso del Sistema Tándem Control-IQ

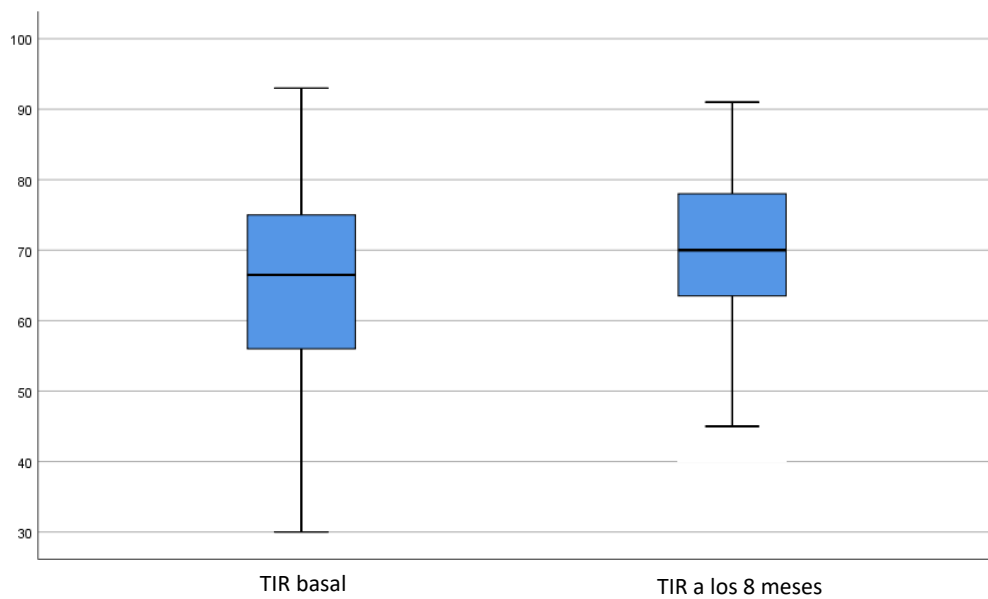
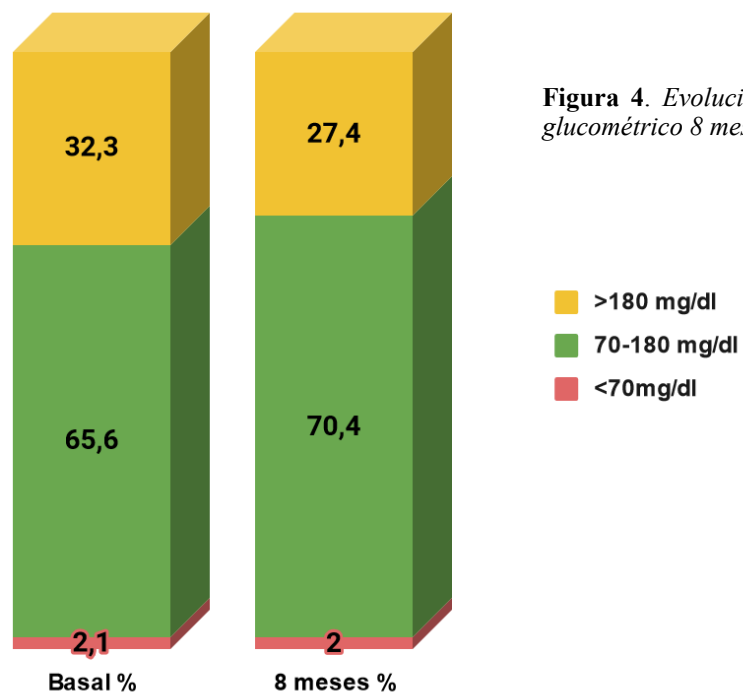
### - Evolución del control glucométrico:

	Basal	8 meses	Diferencia	p
<b>Tiempo en rango (TIR)</b>	65.6±13%	70.4±10.2%	4.8±10.5%	<0.001
<b>Tiempo por encima de rango (TAR)</b>	32.3±13.3%	27.4±9.9%	4.9±11%	<0.001
<b>Tiempo bajo rango (TBR)</b>	2.1±1.9%	2±1.9%	0.2±2%	0,529
<b>Coefficiente de variación (CV)</b>	36.5±4%	34.4±4.2%	2.1±2.4%	0.006

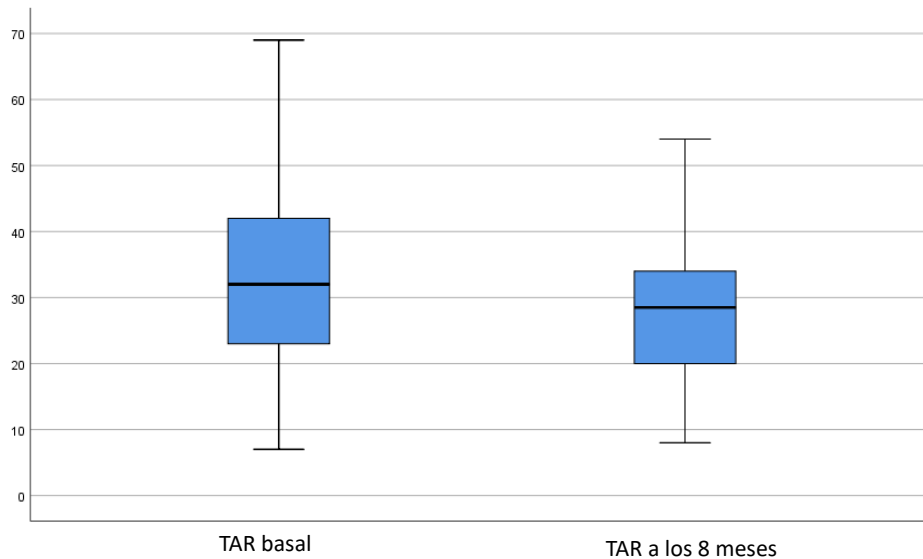
Se observaron diferencias significativas a los 8 meses del uso del sistema de asa cerrada:

- Incremento del TIR en un 4.8±10.5%, llegando hasta un valor de 70.4±10.2% (p<0.001) y consiguiendo alcanzar el rango objetivo de buen control glucémico (TIR>70% según recomendaciones de la ADA).
- Descenso del TAR (hiperglucemias) en un 4.9±11%, con un 27.4±9.9% del tiempo total (p<0.001) y aproximándose a los objetivos de buen control (<25% según recomendaciones de la ADA).
- Descenso del coeficiente de variación (CV), que también pasó a entrar en rangos objetivos de buen control, con una disminución del 2.1±2.4% y un valor final de 34.4±4.2% (p=0.006) (CV<36% según recomendaciones de la ADA).
- Con respecto a las hipoglucemias (TBR), no parece existir significación estadística entre los valores previos y posteriores a la instauración del sistema integrado (p=0,529), si bien parece haber una tendencia a la reducción de las mismas (diferencia de 0.2±2%) aunque muy discreta. En cualquier caso, se encuentran también en rango objetivo de buen control metabólico (<4% según la ADA).

Estos resultados se representan en la **Figura 4** y **gráficas 1, 2**:



**Gráfica 1. Evolución del tiempo en rango (TIR).**

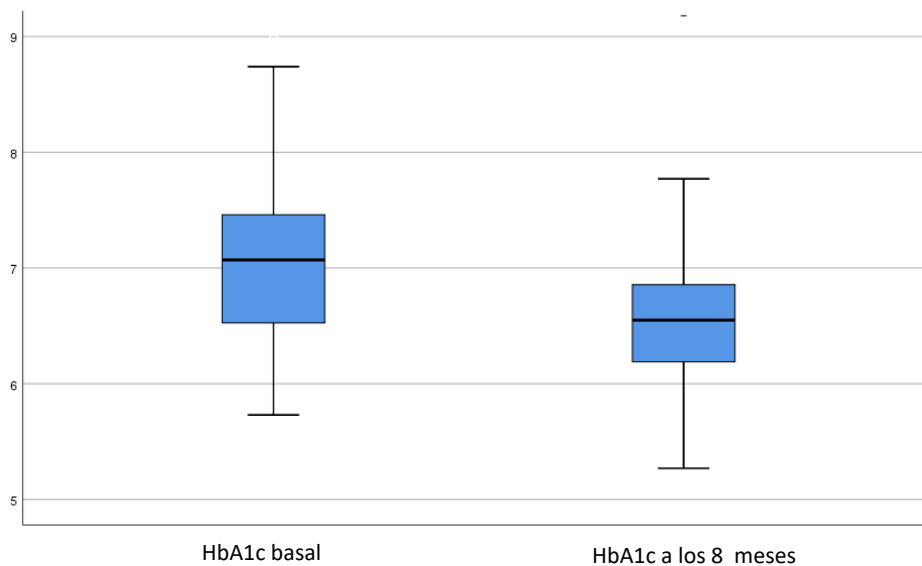


**Gráfica 2.** Evolución de las hiperglucemias (TAR).

- **Evolución del control glucémico (HbA1c):**

	<b>Basal</b>	<b>8 meses</b>	<b>Diferencia</b>	<b>p</b>
<b>Hemoglobina glicosilada (HbA1c)</b>	7.1±0.8%	6.5±0.6%	0.6±0.6%	<0.001

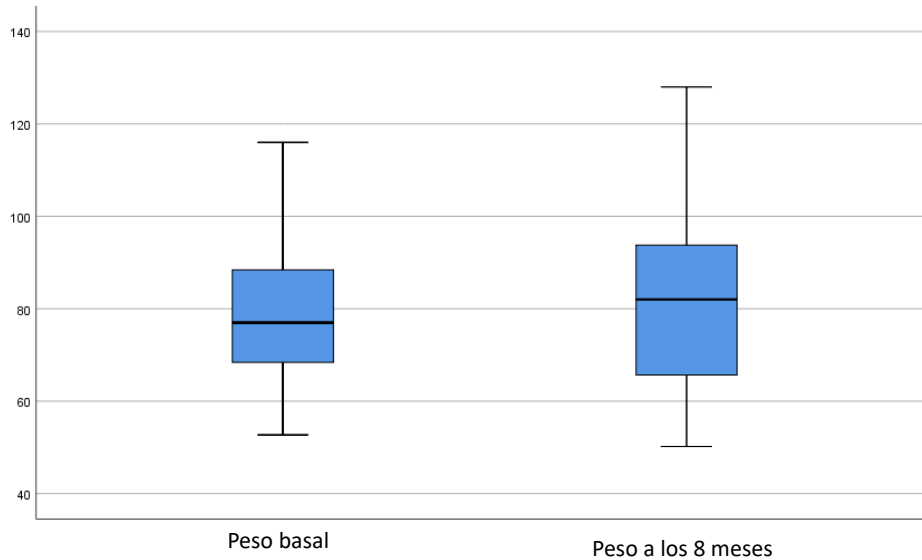
Se objetivó un descenso significativo de la HbA1c del 0.6±0.6%, alcanzando un valor de 6.5±0.6% (p<0.001) a los 8 meses y estableciéndose dentro del rango objetivo (<7% según recomendaciones de la ADA). **(Gráfica 3)**



**Gráfica 3.** Evolución de la HbA1c

**- Evolución del peso:**

	<b>Basal</b>	<b>8 meses</b>	<b>Diferencia</b>	<b>p</b>
<b>Peso (kg)</b>	80.6±17.7	83,5±21.6	2.9±6.6	0.029



**Gráfica 4.** Evolución del peso

**- Variables predictoras de control glucométrico óptimo:**

Se consiguió un control glucométrico óptimo (TIR>70%, TBR<4%, TAR<25% y CV<36%) en el 21.9% de los pacientes. Para analizar potenciales factores predictores de mejor control glucométrico se dividió a la muestra en 2 grupos:

- Grupo 1: pacientes con control glucométrico óptimo
- Grupo 2: pacientes que no cumplían los 4 criterios de buen control.

Se efectuó análisis multivariable para detectar potenciales diferencias entre ambos grupos. Las variables analizadas fueron: edad, sexo, tiempo de evolución de la diabetes, TIR basal y HbA1c inicial.

- a) Sexo: no se obtuvieron diferencias significativas (p=0.81).

		Sexo	
		Hombre	Mujer
Control glucométrico óptimo	Sí	80%	77.4%
	No	20%	22.6%

b) Edad (como variable categórica: se estableció el punto de corte en la media de la muestra: 40 años): no se obtuvieron diferencias significativas ( $p=0.85$ ).

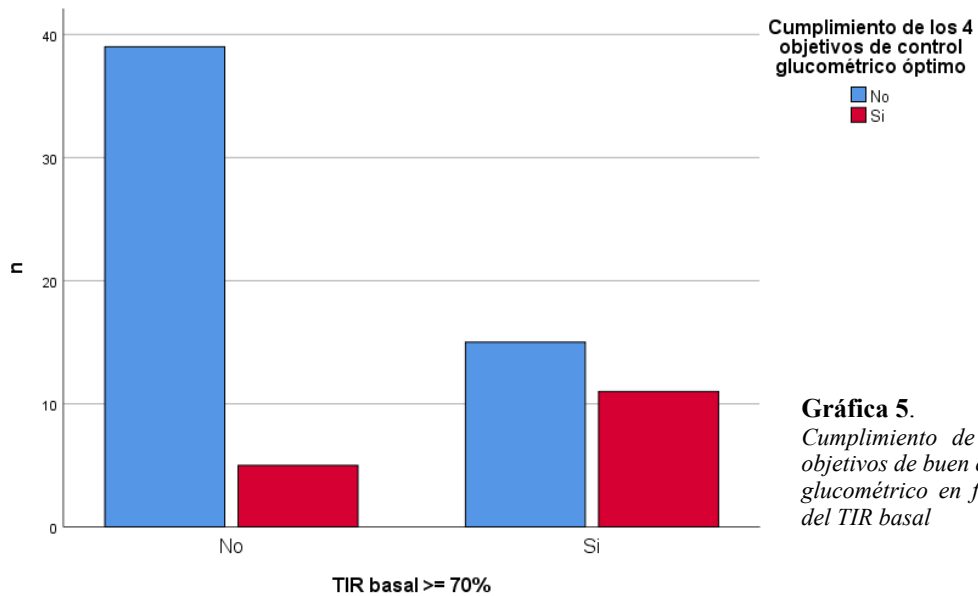
		Edad	
		$\leq 40$ años	$> 40$ años
Control glucométrico óptimo	Sí	77.1%	78.9%
	No	22.9%	21.1%

c) Tiempo de evolución de la diabetes (como variable categórica; se fijó el punto de corte en 10 años de evolución): no se obtuvieron diferencias significativas ( $p=0,98$ ).

		Tiempo de evolución de la DM	
		$\leq 10$ años	$> 10$ años
Control glucométrico óptimo	Sí	77.8%	78.1%
	No	22.2%	21.9%

d) **TIR basal:** se asoció significativamente a un mayor porcentaje de consecución de los 4 objetivos de control glucométrico ( $p=0.003$ ). (**Gráfica 5**). Es decir, los pacientes que tenían mejor control metabólico al inicio fueron los que mejores resultados obtuvieron con el sistema de asa cerrada.

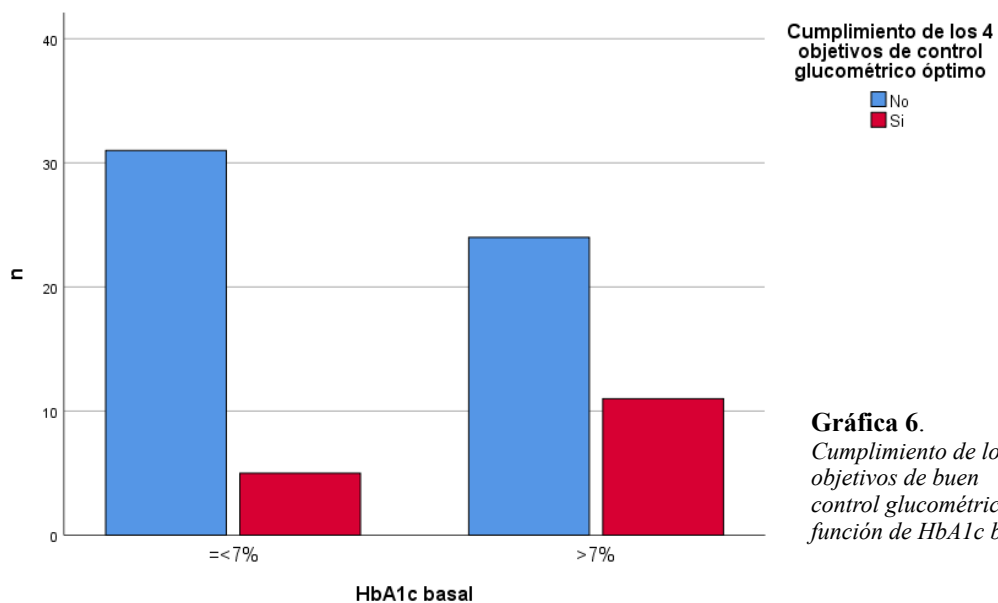
		TIR basal	
		$\leq 70\%$	$> 70\%$
Control glucométrico óptimo	Sí	88.6%	57.7%
	No	11.4%	42.3%



**Gráfica 5.**  
Cumplimiento de los 4 objetivos de buen control glucométrico en función del TIR basal

e) HbA1c basal (como variable categórica: se estableció el punto de corte en 7%): se quedó al borde de la significación estadística ( $p=0.07$ ), pero se observa una tendencia a que un mejor control glucémico inicial parece asociarse a mejores resultados glucométricos a medio plazo con el sistema integrado (**Gráfica 6**).

		HbA1c basal	
		$\leq 7\%$	$> 7\%$
Control glucométrico óptimo	Si	86.1%	68.6%
	No	13.9%	31.4%

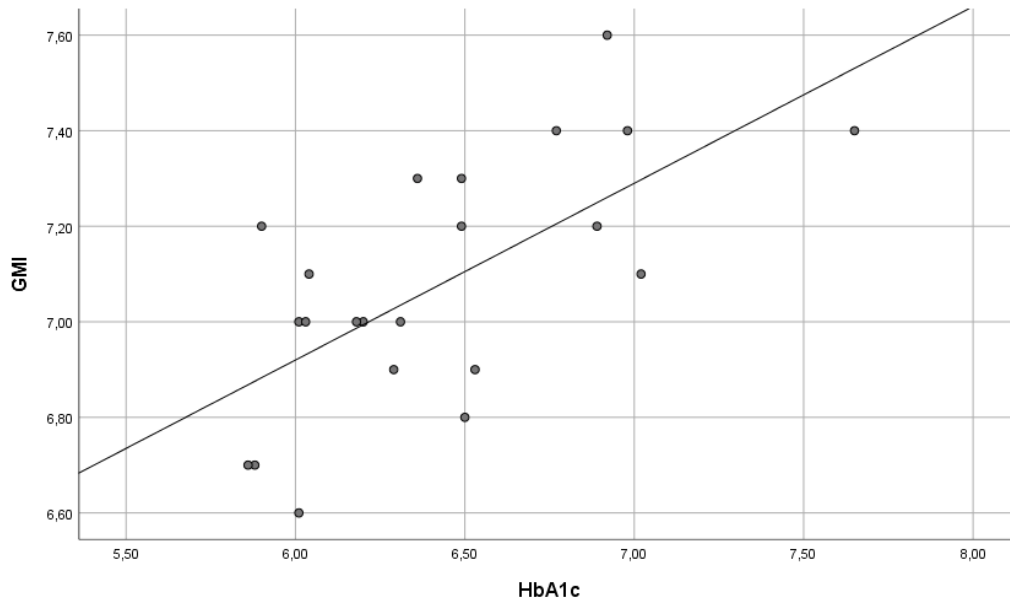


**Gráfica 6.**  
Cumplimiento de los 4 objetivos de buen control glucométrico en función de HbA1c basal

- **Relación GMI-HbA1c:**

La diferencia media entre el valor de HbA1c y GMI fue de  $0,6 \pm 0,3\%$ .

Hay una relación lineal entre GMI y la HbA1c próxima a la recogida de los datos glucométricos ( $R^2=0.409, p=0.001$ ), que se visualiza en la **gráfica 7**:



**Gráfica 7.** *Relación lineal GMI-HbA1c*



## 7. DISCUSIÓN

Nuestro trabajo analiza de forma retrospectiva y observacional los datos de una amplia población de pacientes con DM1 en tratamiento intensivo con un sistema HCL Tándem-Dexcom modo IQ. Es el primera análisis de estos datos con esta tecnología en el entorno del HUC y aunque es un análisis retrospectivo (una de las limitaciones del estudio), este TFG ha puesto en marcha un análisis prospectivo de los nuevos casos que hagan transición a sistema HCL (tanto del Tándem-Dexcom como de otras nuevas modalidades que se han ido incorporando en el mercado) y por lo tanto representa una fortaleza de este TFG. Además, la recogida de estos datos nos ha permitido iniciar un registro de las personas con DM1 en nuestro entorno y la incidencia del uso de esta tecnología. Se trata de un estudio en un entorno de vida real (que nos aportará datos de efectividad), con una muestra muy elevada para este tipo de tecnología.

El inicio del tratamiento con esta tecnología de alta precisión en personas adultas con DM1 coincide con el inicio de la curva de aprendizaje de los profesionales sanitarios implicados (no sólo de los sistemas de infusión de insulina y registros de glucemia, sino de las diferentes plataformas informáticas asociadas). Además, se produce durante el periodo peri-pandemia COVID-19 y, a pesar de ello, no impide su total puesta en marcha con beneficios asociados, lo cual demuestra la implicación de los equipos terapéuticos de Endocrinología y Nutrición. Como se han iniciado seguimientos prospectivos en vida real ‘post’ curva de aprendizaje del personal sanitario y se han detectado áreas de mejora, se prevén potenciales mejoras de los resultados de este primer estudio.

Tal vez que en torno al 40% de la muestra administrara su insulina a través de tecnología más rudimentaria (ICSI sin asociarse a sensor o ICSI con sensor no automatizado en HCL) facilitó el inicio de sistemas HCL en el entorno clínico comentado. El 60% de la muestra tiene una secuencia para uso de tecnología definida recientemente como adecuada: primero el uso de MCG y después sobreañadir ICSI. Es decir, el primer paso (esencial, universal y coste-efectivo) y así contemplado también por el Ministerio de Sanidad y el SCS es el inicio de MCG y posteriormente, si se precisa, asociar más tecnología (una ICSI) para que funcione en modo HCL. Hay que recordar que los MCG son recientes y posteriores a la disponibilidad de las primeras

ICSI (que vamos a denominar ICSI de 1ª generación) y que sólo recientemente se ha podido establecer una secuencia en las herramientas tecnológicas a utilizar. Nuestra muestra, al igual que la de todos los grupos clínicos en nuestro país, inicia la progresión de tecnología con pacientes portadores de ICSI de 1ª generación y a medida que pasa el tiempo la mayoría de ellos inician la secuencia recientemente establecida (1º MCG, a continuación ICSI de 2ª generación en modo HCL), tal y como analizaremos en trabajos posteriores. Nuestros datos iniciales nos hacen ser optimistas para conseguir los buenos resultados a largo plazo que han mostrado los grupos de nuestro país con más experiencia (18) y están en consonancia con estos.

Nuestra población de estudio tiene una edad media de 40 años y 24 años de evolución de la enfermedad, con un 48,5% de los pacientes con complicaciones microangiopáticas establecidas, siendo la retinopatía diabética la más frecuente (42%). A pesar de ser una población con DM1 compleja y evolucionada y con una notable prevalencia de complicaciones, nos encontramos que tienen una HbA1c media previa a la instauración del sistema HCL de un 7,1%, lo cual es muy buen dato, comparado con la media nacional (Estudio SED 1) y puede estar justificado porque es una población seleccionada de personas con DM1, donde ya un 40,4% de la muestra tenía previamente otro sistema de ISCI y el 59,6% tenía sensor de MFG o MCG.

Nuestra muestra es de una población adulta joven-edad media (como corresponde al diagnóstico de la patología de base), a pesar de lo cual hay un muy largo tiempo de evolución de la enfermedad. El largo tiempo de evolución de enfermedad está perfectamente establecido que se asocia a pérdida de la reserva endógena de páncreas endocrino, lo que produce: variabilidad, alto riesgo de hipoglucemias y elevada dificultad para el control glucémico). Tanto el largo tiempo de enfermedad como la existencia de complicaciones en la mitad de la muestra y la coexistencia con enfermedades inmunomediadas (cuya actividad dificulta aún más el control glucémico), dan muestra de la complejidad de los paciente y la enorme dificultad para lograr mejoras en el control metabólico. A pesar de este complejo grupo, se lograron descensos estadísticamente significativos de HbA1c (el marcador actual de complicaciones tardías). Los diferentes estudios y guías establecen estos descensos en HbA1 como

clínicamente relevantes, ya que tienen impacto sobre las complicaciones a largo plazo. Los cambios en HbA1c por ejemplo, están en consonancia con los de otros grupos con estos sistemas, en un entorno semejante al nuestro se describen cambios en la HbA1c del  $7,23 \pm 0,86 \%$  al  $6,67 \pm 0,61\%$ , también clínicamente relevantes (6).

Con respecto a los datos glucométricos en nuestra muestra de personas con DM1, demuestran que el uso de un sistema HCL mejoraba el control glucémico en tanto términos de HbA1c como de TIR y además reducía el riesgo de hipoglucemia (mejoría del TBR), lo cual va en consonancia con lo publicado por múltiples autores (6,17). La menor incidencia en hipoglucemias de los sistemas HCL es uno de los grandes avances de los sistemas HCL, tal y como demuestra un reciente metaanálisis (3) junto con la mejoría del TIR y HbA1c, y que ha sido clave para que las diferentes guías de práctica clínica consideren en estos momentos a los sistemas HCL como el *gold estándar* del tratamiento intensivo en personas con DM1 (9,10), siempre que la persona tenga una adecuada ET y refuerzo y sea capaz de manejar la tecnología. Así mismo en este primer análisis de nuestra muestra (y tal y como otros autores españoles han descrito), demostramos un impacto positivo en el control glucémico al realizar en vida real la transición de ICSIs de “generaciones anteriores” a los nuevos sistemas HCL (8).

Nos sorprendió que, en aproximadamente un cuarto de la muestra, hubo dificultades para encontrar detallado el peso/IMC en la historia clínica. Esto constituye un área de mejora. El registro de peso en cada consulta es una indicación en las guías de práctica clínica (13) y permite calcular de forma más precisa las dosis de insulina, así como registrar la coexistencia de obesidad en las personas con DM1. La prevalencia de sobrepeso en personas con DM1 en nuestro país es muy alta y está entorno al 49,1% (14), y también es alto el IMC medio de nuestra muestra. La ganancia de peso con el tratamiento intensivo con insulina es un hecho observado desde hace décadas y el hiperinsulinismo generado por este tratamiento puede ser una posible causa, el tratamiento con HCL podría resultar beneficioso para este punto. Es un reto el abordaje específico del sobrepeso y la obesidad en una población de personas con DM1 con largo tiempo de evolución y riesgo CV extremo (como es el caso de nuestra muestra) y las recientemente propuestas como terapias adyuvantes al tratamiento exclusivamente

insulínico en DM1, dirigidas a reducir el peso corporal y las dosis de insulina, podrían ser beneficiosas en este sentido.

Se detectó una gran variabilidad en la recogida de datos en las historias clínicas (tanto intra facultativo como inter facultativo) con algunos errores en la transcripción de algunos datos. Los datos de los sistemas HCL son muchos y se descargan en plataformas informáticas específicas (GlooKo®, Diasend®). Creemos que es una necesidad estandarizar el formato de recogida de estos datos en la historia clínica y que los sistemas informáticos del HUC (historia SAP) sean capaces de integrar la información de las plataformas donde vuelcan sus datos los sistemas HCL (evitaría errores y agilizaría las consultas).

Este grupo de pacientes con DM1 (con enfermedad evolucionada, riesgo CV extremo y portadores de alta tecnología) consumieron una gran cantidad de recursos de consultas externas, tanto consultas de enfermería (que están definidas con largos tiempos y centran su mayor esfuerzo en el refuerzo de la educación terapéutica) como médicas (que se centran en analizar los datos glucométricos y analíticos y optimizar la pauta de tratamiento) en cuanto a número de visitas como a tiempo dedicado de cada visita (no registrado en el trabajo). En nuestro centro está definida y estandarizada esta educación previa a la instauración de la ISCI + MCG, que sigue las recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes y otras Sociedades (15,16), no estando bien definida la frecuencia y tipo de refuerzo de esta educación terapéutica. Redefinir dicha estrategia educativa podrá contribuir también a optimizar el control glucométrico de nuestros pacientes. Existe una necesidad imperiosa en la mejora del consumo de recursos médicos, de enfermería y de consultas. Se precisaría una mejor gestión de este tipo de consultas y posiblemente (tal y como tienen establecidos los grupos punteros nacionales y extranjeros) iniciar la actividad de hospitales de día de diabetes.

Estudios a largo plazo, prospectivos, multicéntricos y con mayor número de pacientes en nuestro entorno, nos permitirán determinar de forma robusta si la mejoría metabólica originada por el HCL se relaciona con la disminución de las complicaciones a largo plazo y con un aumento en el número de años vividos y su calidad de vida en personas con DM1.

## 8. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Las principales fortalezas de nuestro estudio son:

- Los pacientes incluidos pertenecen a un escenario de la vida real.
- El tamaño de la muestra es considerable, dada la elevada complejidad tecnológica que tienen (y el costo de la misma).
- Conocemos las características epidemiológicas de la población: edad, sexo, años de evolución, complicaciones crónicas, etc.
- Se trata de un grupo con una enfermedad compleja y evolucionada que previo a la instauración del dispositivo ya presentaba aceptable control y que, a pesar de estos condicionantes, ha logrado mejorías estadísticamente significativas y clínicamente relevantes.
- Plan de continuidad del estudio de forma prospectiva, con análisis de estos y otros parámetros.
- El estudio nos ha permitido detectar áreas de mejora:
  - Registros en el peso y abordaje de la obesidad.
  - Necesidad en la mejora del consumo de recursos médicos, de enfermería y de consultas. Necesidad de mejorar la gestión de consultas de este grupo de pacientes complejo, evolucionado y con alta tecnología.
  - Necesidad de que la historia informática del HUC (SAP), sea capaz de integrar de forma automática los datos de las diferentes plataformas informáticas.
  - Analizar si los distintos niveles de ET (A, B, C), tiene correlación con la mejoría del uso de los sistemas HCL, para poder estratificar mejor los pacientes en el uso de los mismos. Se han puesto en marcha este tipo de análisis.
  - Se han detectado una serie de factores no analizados como la prevalencia de hábitos tóxicos, el nivel de estudios (primarios/secundarios/universitarios), el status social de los pacientes así como la realización de un test de calidad de vida (QoL) tras la instauración del dispositivo. Estos factores nos permitirían estratificar mejor a los pacientes y predecir mejoras que se pretenden analizar en investigaciones futuras.

Limitaciones:

- Se trata de un estudio retrospectivo y observacional y tiene áreas de mejora que hemos interpretado como una oportunidad para analizar y mejorar. A pesar de estas limitaciones, este estudio ofrece un análisis detallado del beneficio que el sistema de asa cerrada híbrido Tandem t:slim X2 + sensor Dexcom G6 con tecnología Control-IQ aportan en los pacientes de nuestro entorno clínico. No obstante, se requieren investigaciones futuras para comprender el impacto de estos dispositivos en el cambio del comportamiento del paciente (p. ej.: dieta, ejercicio, y adherencia al tratamiento) y en la mejora de su capacidad para tomar decisiones de autocontrol con el tratamiento con insulina.

## 9. CONCLUSIONES

Se ha cumplido el objetivo primario de este trabajo:

- Evaluar el beneficio metabólico que ha aportado la llegada de los sistemas de asa cerrada en nuestro medio en términos de reducción de HbA1c y mejoría de parámetros glucométricos. Tras una media de 8 meses de seguimiento tras la instauración de este dispositivo, se ha constatado una reducción de la HbA1c del  $0.6\pm 0.6\%$ .
- Se consigue un control glucométrico óptimo de todos los objetivos en el 21.9% de los pacientes y es preciso analizar las áreas de mejora para incrementar dicho porcentaje. No obstante, el porcentaje de pacientes que logran tiempos en hipoglucemia (TBR) inferiores al 4% es elevado (92%). El parámetro glucométrico de más difícil consecución es un tiempo en rango elevado (sólo el 41.7% de los pacientes presentan  $TIR\geq 70\%$ ).
- Iniciar y completar la curva de aprendizaje en investigación clínica.

Asimismo, se han conseguido los objetivos secundarios que se planteaban:

- Conocer las características clínicas de los pacientes portadores de sistema de asa cerrada (en concreto, Tandem t:slim X2 + Sensor MCG Dexcom G6 con sistema Control-IQ) en nuestro entorno. Eran pacientes con una edad media de  $40.6 \pm 11$  años, con un predominio de sexo femenino (72,7%) y con una HbA1c media previa a la colocación del dispositivo de  $7.1 \pm 0.8\%$ , por lo que partíamos de una población inicialmente bastante bien controlada.
- Conocer la existencia de complicaciones micro y macrovasculares.
- Conocer la asociación con otras enfermedades autoinmunes.
- Detectar posibles variables predictoras de mejor control glucométrico.

Además de lograr los objetivos primarios y secundarios, la realización de este trabajo de investigación ha llevado a la obtención de otras conclusiones adicionales:

- Existe un elevado número de pacientes con este sistema de asa cerrada (sistema HCL).
- Estos dispositivos proporcionan información más detallada y dinámica, se asocian con un mejor control metabólico y una mejora en la calidad de vida. Además, facilitan un mayor conocimiento de la enfermedad, lo que motiva a tomar medidas para corregir situaciones anómalas.
- Es fundamental brindar una formación adecuada al paciente, a través de una buena ET y contar con el respaldo del equipo diabetológico.
- Continuar con este estudio en los próximos años proporcionaría evidencia más sólida para nuestra práctica clínica y nos permitiría evaluar si las medidas adoptadas tras conocer estos primeros resultados redundan en un mayor beneficio clínico para los pacientes diabéticos de nuestra población.

## **10. Aprendizaje obtenido del trabajo.**

Los aprendizajes obtenidos de este trabajo han sido muchos:

1. Conocer los pasos necesarios para llevar a cabo una investigación clínica.
2. Plantear y desarrollar un estudio a partir de una hipótesis teórica.
3. Justificar por qué y para qué es necesario este estudio.
4. Evaluar si se disponen de los medios necesarios para desarrollar el proyecto.
5. Realizar una recopilación de datos clínicos de calidad y un análisis teórico y analítico de los mismos.
6. Saber interpretar y comprender las implicaciones de nuestros resultados.
7. Comprender la importancia del apoyo en la evidencia científica como pilar fundamental y referencial de cualquier estudio.
8. Comprender la importancia del trabajo en equipo.
9. Conocer las implicaciones éticas que tiene acceder y utilizar los datos personales de los pacientes, la confidencialidad de los mismos y la necesidad de su consentimiento.
10. Por último, el mejor aprendizaje que me llevo es el de haber podido contribuir con mi trabajo:
  - Al Conocimiento Científico en general.
  - Al Servicio de Endocrinología y Nutrición del HUC, por haber aportado con este estudio evidencias sobre el beneficio de las medidas terapéuticas que implementan a diario, un mejor conocimiento sobre las características de sus pacientes y vislumbrar posibles áreas de mejora.
  - A los pacientes. Este trabajo quiere contribuir, en suma, a la mejora en la calidad de vida de las personas con diabetes.



## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Crespo Soto C, Nicolau Ramis J. Sistemas de administración de insulina: sistemas híbridos de asa cerrada. Novo Nordisk
2. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88–93.
3. Jiao X, Shen Y, Chen Y. Better TIR, HbA1c, and less hypoglycemia in closed-loop insulin system in patients with type 1 diabetes: a meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022 Apr;10(2):e002633. doi: 10.1136/bmjdr-2021-002633. PMID: 35450868; PMCID: PMC9024214.
4. Carral F, Tomé M, Fernández JJ, Pinero A, Expósito C, Jiménez AI, García C, Ayala C. La presencia de complicaciones microvasculares se asocia con un mal control metabólico evolutivo en pacientes con diabetes tipo 1. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* 68. 2021. 389---397. <https://doi.org/10.1016/j.endien.2021.10.001>
5. Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, García-Lorenzo B, Castilla- Rodríguez I, Vallejo-Torres L, García-Pérez L, Álvarez-Pérez Y, Toledo- Chávarri A, Cuéllar-Pompa L, Quiros-Lopez R, Serrano-Aguilar P. Efectividad, seguridad y coste-efectividad del sistema flash de monitorización de glucosa en líquido intersticial (FreeStyle Libre®) para la Diabetes Mellitus tipo 1 y 2. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2016. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
6. Beato-Víbora PI, Gallego-Gamero F, Ambrojo-López A, Gil-Poch E, Martín-Romo I, Arroyo-Diez FJ. Amelioration of user experiences and glycaemic outcomes with an Advanced Hybrid Closed Loop System in a real-world clinical setting. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Aug;178:108986. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108986. Epub 2021 Jul 27. PMID: 34329691.
7. Gu Hong WC, Ferri J, Ampudia-Blasco FJ, Martín-Brufau R, Peiró M, Benito E, Martínez-Hervas S, Sanz MJ, Real JT. Effect of personality on blood glucose control in patients with type 1 diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2022 Nov;69(9):677-685. doi: 10.1016/j.endien.2021.11.034. PMID: 36470643.
8. Amigó J, Ortiz-Zúñiga Á, de Urbina AMO, Sánchez M, Dos-Santos M, Abad M, Cuadra F, Simó R, Hernández C, Simó-Servat O. Switching from treatment with sensor augmented pump to hybrid closed loop system in type 1 diabetes: Impact on glycemic control and neuropsychological tests in the real world.
9. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021; 44 (supplement 1): S1-S232
10. Sherr J, Tauschmann M, Battelino T, Bock M, Forlenza G, Roman R, Hood K, Maahs D. ISPAD Clinical Practice Consensus Guide- lines 2018: Diabetes Technologies. *Pediatric Diabetes* 2018; 19 (Suppl.27): 302-25.
11. Holt RIG, Hans DeVries J, et al. The Management of Type 1 Diabetes in Adults — A Consensus Report by the ADA and EASD. Presentado como borrador en el Congreso Americano de Diabetes (junio/2021).

12. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019; 42:1593–160
13. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S83-S96. doi: 10.2337/dc22-S006. PMID: 34964868.
14. Gómez-Peralta F, Menéndez E, Conde S, Conget I, Novials A; en nombre de la SED y de los investigadores del estudio SED1. Clinical characteristics and management of type 1 diabetes in Spain. The SED1 study. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021 Mar 2:S2530-0164(21)00003-3. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2020.11.002. Epub ahead of print. PMID: 33664001.
15. Guía de Sistemas de Asa Cerrada, Sociedad Española de Diabetes
16. Tienda Monitorización Continua de Glucosa, Novalab <https://store.novalab.es/>
17. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, Allen JM, Hartnell S, Wilinska ME, Ruan Y, Sibayan J, Kollman C, Cheng P, Beck RW, Acerini CL, Evans ML, Dunger DB, Elleri D, Campbell F, Bergenstal RM, Criego A, Shah VN, Leelarathna L, Hovorka R; APCam11 Consortium. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet*. 2018 Oct 13;392(10155):1321-1329. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31947-0. Epub 2018 Oct 3. Erratum in: *Lancet*. 2018 Oct 13;392(10155):1310. PMID: 30292578; PMCID: PMC6182127.
18. Beato-Víborá PI, Ambrojo-López A, Fernández-Bueso M, Gil-Poch E, Javier Arroyo-Diez F. Long-term outcomes of an advanced hybrid closed-loop system: A focus on different subpopulations. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Sep;191:110052. doi: 10.1016/j.diabres.2022.110052. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36030902.
19. Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, García-Pérez L, Álvarez-Pérez Y, Ramos-García V, Toledo-Chávarri A, Castilla-Rodríguez I, Torres-Castaño A, Sanromá-Ramos E, Rodríguez-Rodríguez L, Santos-Hernández B, Herrera-Ramos E, Álvarez-León EE, Boronat M, Wäger AM, Quirós-López R, Serrano-Aguilar P. Seguridad, efectividad y coste-efectividad de los sistemas integrados de infusión subcutánea continua de insulina más sensor de monitorización continua de glucosa. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2020. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
20. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, Lum JW, Buckingham BA, Kudva YC, Laffel LM, Levy CJ, Pinsky JE, Wadwa RP, Dassau E, Doyle FJ 3rd, Anderson SM, Church MM, Dadlani V, Ekhlaspour L, Forlenza GP, Isganaitis E, Lam DW, Kollman C, Beck RW; iDCL Trial Research Group. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Oct 31;381(18):1707-1717. doi: 10.1056/NEJMoa1907863. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31618560; PMCID: PMC7076915.
21. Gargallo Fernández M, Artola Menéndez S, Picón César MJ, Reyes García R; en representación de la SEEN (MGF, RRG) y la SED (SAM, MJPC). Application of the changes in the Standards of Medical Care in Diabetes ADA 2021 to clinical practice in our country. SED-SEEN document. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021 Aug 4:S2530-0164(21)00179-8. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2021.04.006. Epub ahead of print. PMID: 34364840.

22. Dovc K, Battelino T. Evolution of Diabetes Technology. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020 Mar;49(1):1-18. doi: 10.1016/j.ecl.2019.10.009. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31980111.
23. Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes. Monitorización continua de glucosa y monitorización flash de glucosa. Sociedad Española de Diabetes. 2018.