

## 4. Nuevas tecnologías aplicadas en el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 1

**Vanesa Vallejo Sánchez**

Enfermera servicio de endocrinología y nutrición.

**Fecha recepción:** 17.10.2021

**Fecha aceptación:** 13.11.2021

### RESUMEN

Actualmente, la Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) genera un gran impacto sobre la población mundial, con una incidencia y prevalencia en aumento. Es una enfermedad que no tiene cura, y que solamente se trata mediante la administración de insulina, así como mediante hábitos de vida saludables. Afortunadamente, los métodos para la medición de la glucemia están en constante desarrollo, permitiendo aumentar la calidad de vida de los diabéticos.

Hasta hoy, eran necesarios múltiples punciones a lo largo del día, tanto para la medición de la glucosa, como para la posterior administración de insulina vía subcutánea. Durante estos últimos años, se están mejorando y desarrollando nuevas tecnologías para el control de la DM1 entre los cuales se encuentran: monitores continuos de glucosa (MCG), bombas para la administración de insulina, sistemas de páncreas artificial y parches de insulina inteligentes.

Todas estas nuevas tecnologías se pueden vincular con dispositivos imprescindibles para las personas en su día a día, como son los teléfonos móviles y los relojes inteligentes, mediante la utilización de diferentes transmisores de información y aplicaciones móviles.

Todo ello, ayuda a los diabéticos a tener una glucemia estable a lo largo del día, hemoglobina glicosilada en rango, así como evitar el riesgo de hipoglucemias graves. En definitiva, estas nuevas tecnologías ayudan a mejorar la calidad de vida.

**Palabras clave:** Diabetes, tecnología, bombas insulina, parches insulina, páncreas artificial, relojes artificiales, miao-miao, aplicaciones móviles.

### ABSTRACT

Currently, Type 1 Diabetes Mellitus (DM1) has a great impact on the world population, with an increasing incidence and prevalence. It is a disease that has no cure, and that is only treated through the administration of insulin, as well as through healthy lifestyles. Fortunately, the methods for the measurement of blood sugar are in constant development, allowing to increase the quality of life of diabetics.

*Until today, multiple punctures were necessary throughout the day, both for the measurement of glucose and for the subsequent administration of insulin subcutaneously. During the last few years, new technologies for the control of DM1 are being improved and developed, among which are: continuous glucose monitors (MCG), pumps for the administration of insulin, Artificial pancreatic systems and intelligent insulin patches.*

*All these new technologies can be linked to devices that are essential for people in their day-to-day lives, such as mobile phones and smart watches, through the use of different information transmitters and mobile applications.*

*All this helps diabetics to have a stable blood sugar throughout the day, glycosylated hemoglobin in range, as well as avoid the risk of serious hypoglycemias. Ultimately, these new technologies help to improve the quality of life.*

**Keywords:** Diabetes, technology, insulin pumps, insulin patches, artificial pancreas, artificial clocks, miao-miao, mobile applications.

### INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo I es una enfermedad metabólica crónica anteriormente denominada diabetes mellitus insulino-dependiente o diabetes infanto-juvenil. En ella las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans del páncreas no son capaces o sintetizan muy poca insulina, originando hiperglucemias, dado que la glucosa no es capaz de atravesar la membrana plasmática celular. Debido a ello se necesita de la administración de insulina exógena para disminuir la concentración de glucosa.

Esta destrucción de las células beta es su etiología. La disminución de estas células puede estar presente desde el nacimiento, pero llega un punto pasados meses o años en los que la cantidad de insulina que producen es insuficiente (debido a que su número sigue disminuyendo) (1-7).

Entre las principales causas de la destrucción autoinmunitaria de las células beta se puede encontrar:

- Existen unos genes que son más susceptibles de dar lugar a DM I. Estos genes se encuentran en el complejo de histocompatibilidad situados en el cromosoma 6. El 90% de los pacientes con DM tipo 1 poseen este gen alterado, así como otros genes que quedan fuera del CMH. Debido a los genes de susceptibilidad esta enfermedad es más común en unas personas que en otras.
- Los auto antígenos, que son proteínas que forman parte del complejo mayor de histocompatibilidad, entre los cuales se encuentra la insulina tienden a aumentar cuando se produce la apoptosis o una lesión en las células  $\beta$ . A consecuencia de esto los linfocitos T destruyen las células  $\beta$  pancreáticas (insulinitis). La forma de saber que esta destrucción ha sido producida a causa de los auto antígenos, es observando que los anticuerpos contra estos auto antígenos están elevados en sangre.

- Diversos virus como el de la rubeola, retrovirus o el de Epstein-Barr se relacionan con la aparición de la DM 1. Ellos pueden producir la muerte directa de las células  $\beta$  o bien su destrucción indirecta mediante la producción de auto antígenos (mimetismo celular).
- La alimentación se ha relacionado también con la aparición de la enfermedad. La ingesta temprana o tardía de gluten, es decir antes del 4 mes de vida o después del 7, así como la ingesta temprana de leche de vaca, déficit de vitamina D y elevada concentración de nitritos en el agua está relacionada con la aparición de la DM tipo 1. Aun así, no se conoce la relación que da lugar al fenómeno.

La hiperglucemia es el principal síntoma producido en la diabetes. Al principio de la enfermedad, si no se realiza ninguna medición de la concentración de glucemia puede pasar desapercibida, y, por tanto, no sería hasta pasados varios años en esta situación cuando se diagnosticaría a causa de las complicaciones crónicas producidas. Además, se produce una glucosuria (presencia de glucosa en orina); debido a la hiperglucemia se produce polaquiuria, poliuria y poli-dipsia. Estos 3 síntomas pueden evolucionar y dar lugar a una hipotensión ortostática y deshidratación. Como consecuencia de la deshidratación los pacientes con DM pueden sufrir cansancio y alteraciones cognitivas. Otros síntomas asociados a la hiperglucemia son (2):

- Pérdida de peso repentina.
- Náuseas y vómitos.
- Visión borrosa.
- Enuresis.
- Falta de energía y mayor cansancio.
- Aumento de la incidencia de infecciones micóticas y bacterias por la glucosuria (2-7).

En la DM I ocurre un fenómeno llamado fase de luna de miel o fase de remisión parcial. El 80% de los niños debutantes con DM I llega un momento en el que la necesidad de insulina disminuye en 0,5 ui/kg/día con hemoglobina glicosilada <7%. Puede darse el caso de retirar la insulina temporalmente, durante semanas o meses. Pero a pesar de ello es una enfermedad crónica y tarde o temprano será necesaria la insulina de nuevo (2-3)

La DM tipo 1 puede aparecer a cualquier edad, pero suele cursar antes de los 30 años, durante la infancia y adolescencia (2-7).

Científicos del instituto cardiovascular y ciencias médicas de Glasgow demostraron que existe una mayor predisposición genética de sufrir diabetes tipo 1 en las personas de raza negra y asiática. En su estudio realizado con 500.000 personas de mediana edad observaron que 25000 padecía diabetes, lo cual supone un 5% de la población estudiada. De este 5% había el doble de personas de raza negra y asiática que de raza blanca que tenía diabetes tipo 1. (4)

Estimaciones realizadas en España muestran que el 0.2/0.3% de la población sufre diabetes tipo 1. Actualmente se diagnostica esta enfermedad a 12 de cada 100.000 nacidos en España. En números esto se traduce en el año 2016 en que

aproximadamente 90.000 personas en España había sido diagnosticada, 10.000 de ellos menores de 15 años. La diabetes tipo 1 representa un 13% del total de diabéticos en España (5-6).

Con respecto a la epidemiología mundial de la diabetes tipo 1 no existen grandes diferencias con nuestro país. Supone un 10% del total de casos diagnosticados de diabetes (415 millones de personas en 2016). Se prevé que el número de casos llegue incluso a duplicarse en el año 2050 (5-7).

En cuanto a la prevención de la DM I, no existe ningún tratamiento que evite su progresión o aparición. Fármacos como la Azatioprina, Ciclosporina (inmunosupresores) y los corticoides han demostrado remitir la enfermedad en algunos pacientes, pero debido a que sería un tratamiento de por vida y a su elevada toxicidad, hacen inviable su utilización (2).

Las complicaciones de esta enfermedad son a largo plazo, como consecuencia de una hiperglucemia sostenida. Entre ellas se pueden encontrar patologías microvasculares: retinopatías, nefropatías y neuropatía. Además, a nivel de la superficie cutánea ralentizan y perjudican la cicatrización, por lo que es muy importante cuidar mucho la piel sobre todo de las extremidades inferiores, y prevenir la aparición del fenómeno del pie diabético (2).

También puede producir complicaciones macrovasculares como la angina de pecho, IAM, ICTUS o ataques isquémicos transitorios. Además de todas estas complicaciones vasculares los diabéticos son más propensos a padecer infecciones bacterianas y micóticas (2).

A pesar de todos los avances realizados con respecto a la diabetes tipo 1 aún no existe un tratamiento definitivo, lo único que se puede hacer es la utilización de insulina, con su consecuente monitoreo de la concentración de la glucosa. Todo ello llevando al mismo tiempo unos estilos de vida muy saludables (7).

Todos los diabéticos 1 necesitan administrarse insulina. Existen diversas presentaciones farmacológicas de insulina, las cuales se diferencian por la velocidad en la que realizan su acción, el tiempo en el que tardan en alcanzar su punto máximo de acción y su duración en el organismo (7).

La Federación Internacional de la Diabetes diferencia 4 tipos de insulina:

1. *De acción rápida:* Varios ejemplos serían la Novorapid, Humalog, Apidra, Aspart, Glulisina y Lispro. Una vez administradas comienzan a ejercer su acción a los 10-15 minutos alcanzando su máxima actividad entre los 30-90 minutos, dejando de funcionar a las 3-4 horas. Se deben administrar justo antes de las comidas, para minimizar el riesgo de hipoglucemia.
2. *De acción corta:* También son llamadas insulinas regulares. Entre ellas se encuentran: Actrapid, Humulina Regular e Insuman Rapid. Comienzan su acción a los 30-60 minutos. Su pico máximo de actividad es a las 2-3 horas, desapareciendo a las 5-7 horas. Se suelen administrar antes de las comidas, pero debido a que

su acción no es similar al funcionamiento fisiológico del páncreas cada vez se utilizan menos.

3. *De acción intermedia:* Entre ellas se incluyen Humulina NPH, e Insulatard. Se suele utilizar como insulina basal. Tiene una duración de entre 10 y 13 horas. Comienza a ejercer su acción a partir de la 1ª o 2ª hora tras su administración y alcanza su pico máximo a las 4-7 horas. Se suelen administrar junto a las insulinas de acción corta. Normalmente se necesitan 3 dosis diarias.
4. *De acción prolongada:* Entre ellas se incluyen: Lantus, Levemir, Deglutec, Detemir y Glargina. Comienzan su efecto a las 2-3 horas. Alcanzan su pico de actividad a las 6-7 horas y pueden llegar a durar 24 horas (7-8).

La federación Internacional de la Diabetes incluye dos planes de administración de insulina:

1. *Insulina 2 veces al día:* administración conjunta de insulina corta e intermedia (7).
2. *Régimen de bolo basal:* administración de insulina de acción corta antes de las comidas (3 veces al día) junto a insulina intermedia (2 veces al día). De esta manera se intenta recrear el funcionamiento normal del páncreas, ya que este segrega continuamente pequeñas dosis de insulina para regular la concentración de glucosa sanguínea, y justo después de ingerir alimentos, segrega bolos de insulina que son cantidades más grandes (7-8).

Existen diferentes factores que modifican el funcionamiento de la insulina:

1. Los que aceleran la acción de la insulina una vez administrada: aplicar calor sobre el lugar de punción, masajear la zona, administración intramuscular de la insulina, inyección en brazos y abdomen e inyecciones con pocas unidades.
2. Los que retrasan su efecto: inyección en glúteos y muslos, administración muy superficial, inyección en zonas lipohipertrofiadas y por último la aplicación de frío sobre la zona (8).

Los diabéticos tipo 1 deben ser conscientes de la importancia que tiene conocer sus niveles glucémicos, es primordial realizarse varios controles al día, al menos 4 veces.

Con respecto a lo mencionado anteriormente es necesario llevar a cabo unos estilos de vida muy saludables. Para ello la alimentación y el ejercicio físico son fundamentales.

Deben mantener una dieta equilibrada, para ello es fundamental que ingieran fibra (produce sensación de saciedad y tiene la capacidad de disminuir el efecto glucémico disminuyendo así el pico glucémico), consumir pocas grasas saturadas y sustituirlas por poliinsaturadas, limitar la ingesta de azúcares sencillos ya que son de rápida absorción. Además, los diabéticos deben conocer muy bien su organismo, es decir, deben saber cuál es la dieta que mejor se adapta a su enfermedad, deben saber lo que comer, cuando comer y cuanto deben de comer.

El ejercicio físico es muy importante también para intentar evitar las hiperglucemias. El ejercicio óptimo, consiste en la

realización conjunta de ejercicios aerobios y anaerobios. Lo que sí es fundamental es intentar reducir al máximo el tiempo de inactividad para los diabéticos tipo I (7).

Para el control de la concentración de glucemia se han desarrollado y se están investigando numerosas tecnologías centradas sobre todo en los métodos de administración de la insulina. Lo que se procura lograr es disminuir el número de pinchazos diarios que se dan las personas diabéticas, bien para la administración de la insulina, pero también para los controles de glucemia. Al mismo tiempo, se pretende conseguir un perfil de glucemia similar al que se podría conseguir con un páncreas sano.

Lo más común durante los últimos años ha sido la administración de insulina mediante plumas o bolis (insulina lenta) y la comprobación de la glucemia mediante lancetas y glucómetro.

Esta situación está cambiando, se están desarrollando principalmente 4 avances tecnológicos para mejorar la calidad de vida de estas personas.

### Monitores continuos de glucosa (MCG)

Son dispositivos que dan lecturas de la glucemia cada cierto tiempo (según el modelo). Está compuesto por varios componentes: el MCG, un sensor, el cual va unido a un filamento que se inserta en la piel a nivel intersticial, y a su vez este sensor envía los datos recogidos, mediante un transmisor, a un monitor o receptor en el cual los diabéticos pueden ver su concentración de glucosa.

Para colocar estos sensores es necesario una aguja guía que se inserta en el lugar donde se quiera colocar el MCG. Una vez insertada esta aguja se saca que queda dentro de la piel el filamento con el sensor.

Los MCG se pueden colocar en el brazo, lateral del abdomen o nalga en función de lo que aconseje el fabricante y de las características o gusto de la persona que se lo coloca (9).



Ejemplo de medidor continuo de glucosa. Fuente: El Correo de Burgos.

Según la Fundación para la Diabetes, aquellas personas que realizan un mayor número de controles de su glucosa tienen un mejor control metabólico de la enfermedad. Existen 2 métodos para el control de la glucemia: el método tradicional y más utilizado, que es la medición de la glucemia capilar y en segundo lugar las nuevas tecnologías de MCG. (10).

Existen dos tipos de medidores continuos de glucosa, los retrospectivos o ciegos (los datos recogidos pueden ser vistos por el endocrino: iPro2 Medtronic) y los que son a tiempo real (10) (11).

Estos sensores miden la glucemia intersticial, por lo tanto, los valores que dan no son los que realmente tiene una persona a nivel sanguíneo, debido a que un cambio en la glucemia sanguínea tarda aproximadamente 10 minutos en reflejarse a nivel intersticial (10).

Actualmente se comercializan 3 tipos de monitores continuos de glucosa:

### **Dexcom G5**

Este tipo de MCG posee un monitor donde se puede ver la glucemia a tiempo real, este puede ser la propia bomba de insulina o un teléfono móvil. Puede ir asociado a ISCI. Una vez insertado el sensor a nivel subcutáneo con un ángulo de 45° (los demás sensores suelen tener un ángulo de 90°) tienen que pasar un mínimo de 2h hasta que comience la monitorización. A partir de este punto necesita una calibración cada 12h. Este sensor es necesario cambiarlo cada 7 días. Tiene la capacidad de hacer determinaciones de glucosa cada 5 minutos y de calcular la tendencia de la concentración de glucosa cada 1, 3, 6, 12, y 24h. También está equipado con un sistema de alarma predictiva en caso de hiper/hipoglucemia (11).

A pesar de que el Dexcom G5 es el más extendido en cuanto a su uso, anteriormente existía el G4. Ambos son muy semejantes. El sensor que utilizan es el mismo (peso, dimensiones, días de uso...etc.). En cuanto al transmisor es muy parecido con apenas mínimas diferencias (vida media, forma de transmisión de información y capacidad de almacenar datos).

En cuanto, al receptor en el caso del G4 puede ser su propio receptor, share o Xdrip, mientras que el caso de G5 puede ser el suyo propio y un teléfono móvil. El sistema Nightscout (creado para que los padres pudiesen saber en todo momento la concentración de glucosa de sus hijos) está presente en el G4, pero se necesita el receptor, un dispositivo con acceso a internet e incluso un cable llamado OTG. En el caso del G5 es mucho más sencillo, ya que solo se necesita utilizar el móvil como receptor.

Ambos dispositivos se pueden vincular con smartwach, pero en el caso del G5 es más sencillo porque se puede hacer directamente con Dexcom.

Actualmente, el modelo de Dexcom más actualizado es el G6. Este MCG cuenta con varias diferencias con respecto a su predecesor.

El primer lugar existe diferencias en el sensor. En contraposición a los 7 días de vida media del G5 el sensor del Dex-

com G6 dura 10 días, además, viene calibrado de fábrica (no necesita calibraciones mediante punciones capilares a menos que este te lo solicite). Uno de los avances más importantes realizados frente al G5 es la comodidad y sencillez para insertar el sensor.

En cuanto al transmisor es más plano, por lo que es más comfortable para los usuarios.

El receptor es bastante parecido en cuanto a sus características físicas. La batería dura 2 días frente a los 3 del Dexcom G5. Incorpora la posibilidad de uso clínico multipaciente en modo abierto o en modo ciego. Cuenta con la tecnología share o follow, mediante la cual se pueden transmitir los datos del paciente a 5 dispositivos móviles diferentes. (12-13)

### **Sensor Enlite**

Este sensor pertenece a la empresa Medtronic, uniéndose normalmente a las bombas de insulina de la misma empresa Minimed 640G y 670G. Tiene un monitor donde se pueden ver las determinaciones de glucosa que hace cada 5 minutos. También puede ir asociado a ISCI. Es necesario calibrarlo al principio a las 2h luego a las 8 horas y por último cada 12h. El sensor es necesario cambiarlo cada 6 días y comienza su monitorización a la 1-2 horas tras ser insertado. Calcula la tendencia de la glucemia cada 3-6-12-24 horas. Posee alarmas ante una tendencia hacia hiperglucemia o hipoglucemia, pudiendo parar el sistema ISCI ante una hipoglucemia.

### **Free Style Libre (Abbott)**

Es capaz de dar la concentración de glucosa en el momento en el que el usuario lo demanda o bien 1 vez cada minuto. Va asociado a un monitor. Tiene la ventaja frente a los anteriores de que no necesita calibración. El sensor comienza a hacer mediciones a partir de la primera hora después de su instalación, y no es necesario cambiarlo hasta los 14 días. Puede dar la tendencia de la concentración de glucemia en las últimas 8h, 24h, y 14 días. No dispone de sistema de alarmas, pero sí que informa en el monitor mediante flechas la tendencia de la glucemia (11).

El sensor más reciente creado por Abbott es el Freestyle Libre II que incorpora funciones que el sensor anterior no tenía como puede ser el sistema de alarmas opcionales programadas desde el teléfono móvil (hipoglucemias de 60-100 mg/dL e hiperglucemias de 120-400 mg/dL) (14).

### **Bombas de insulina**

Son dispositivos cuya función es la administración de insulina de forma continua. Tienen un pequeño tamaño, similar al de un teléfono móvil. Están formadas por dos componentes: un infusor de insulina (es un pequeño ordenador el cual ha sido programado para administrar insulina de acción rápida las 24h del día) y un catéter de plástico que está insertado a nivel subcutáneo por el que se infunde la insulina. El infusor de insulina está formado por: un reservorio para la insulina, varios botones, una batería y una pantalla en la cual se pueden ver todos los





*Ejemplo de bomba de insulina. Fuente: Medtronic.*

cambios realizados con respecto a la dosificación de insulina.

El funcionamiento de las bombas trata de imitar el funcionamiento pancreático mediante un régimen a de bolo basal. Inyecta insulina las 24 horas del día y durante las comidas o una situación de hiperglucemia permite suministrar bolos de insulina (15).

Este dispositivo tiene ventajas frente a la terapia con múltiples dosis de insulina: se puede modificar la tasa basal de insulina, por lo que se puede cambiar en función de las necesidades del día, se controla mejor el fenómeno del alba, al utilizar solo insulinas de acción rápida el efecto que estas tendrán sobre el organismo es más predecible que el que tienen las de acción prolongada e intermedia, permite una mayor flexibilidad de horarios para comer, reduce el riesgo de hipoglucemias graves y se puede ajustar mejor las dosis de insulina durante la realización de ejercicio. En definitiva, se tiene un mejor control glucémico, una menor variabilidad glucémica y ello conlleva una mejora en la calidad de vida de paciente.

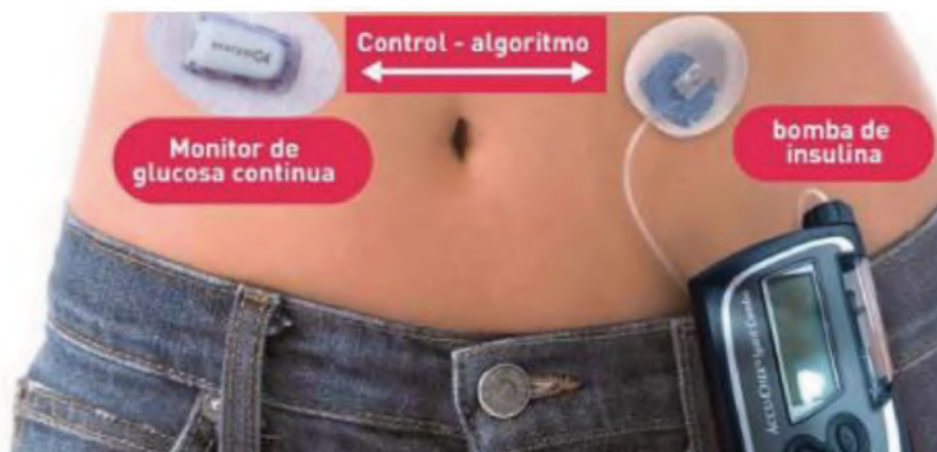
Pero también tiene su lado negativo, puesto que el dispositivo a pesar de ser pequeño puede ser molesto llevarlo consigo las 24h del día, es necesaria una mayor monitoriza-

ción de la glucemia y los reservorios de insulina son muy pequeños, por lo que es indispensable fijarse en la cantidad de insulina que queda por si fuese necesario poner un nuevo reservorio (mayor riesgo de cetoacidosis por hiperglucemia).

Actualmente existe 3 tipos de bombas de insulina comercializadas en España: Medtronic, Roche (ambos financiados por la Seguridad Social) y Animas (No financiado por la Seguridad Social). Además, existe la bomba de insulina Omnipod que no está disponible en España. La diferencia entre esta y las anteriores es que el reservorio de insulina se conecta directamente al catéter de plástico y no mediante un cable como las anteriores (15-16).

### **Páncreas artificial**

El páncreas artificial (PA), sistema de infusión automática de insulina o sistema de asa cerrada para control de la glucemia, es una tecnología en desarrollo mediante la cual se administra insulina a la persona con DM I, en función de la glucosa corporal. De esta manera, se intenta recrear un perfil de insulina en sangre lo más parecido posible al de las células  $\beta$  pancreáticas, con el objetivo de conseguir unos niveles de glucosa en rangos adecuados (18).



*Ejemplo de páncreas artificial. Fuente: Diabetico2.com.*

El páncreas artificial está formado por 3 componentes: un sensor de glucosa, una bomba de glucosa y un algoritmo matemático el cual determina las dosis de insulina que se deben administrar en cada momento.

El medidor de glucosa funciona de forma continua y constantemente envía un algoritmo con las cifras de glucemia. A partir de ahí automáticamente ajusta la cantidad de insulina a administrar a través de la bomba que previamente introdujo el usuario (17).

La finalidad principal de este dispositivo es conseguir la máxima independencia para el paciente, tendría que encargarse solamente de mantener el sistema electromecánico de infusión (18).

El PA que se está intentando conseguir es de doble hormona, contiene insulina y glucagón. De esta manera disminuiría el riesgo de hipoglucemias, pero aumenta la complejidad del sistema puesto que se necesitan dos reservorios y dos bombas diferentes para su administración (17).

### Parches de insulina inteligentes

Los parches de insulina inteligentes han sido investigados sobre todo durante estos últimos años en EE.UU.

Son de pequeño tamaño, unos 5 cm y poseen la capacidad de detectar la concentración de glucosa sanguínea y posteriormente administrar la cantidad necesaria de insulina.

Su estructura es bastante simple, están formados por una lámina la cual posee decenas de microagujas, y unas pequeñas vesículas donde se almacenaría la insulina que se administraría. Además, para la liberación controlada de insulina, las microagujas estarían formadas o contendrían diferentes materiales sensibles a la glucosa.



*Ejemplo de parche de insulina. Fuente: Laboratorio de Zhen Gu.*

Hasta el momento, solo han sido probados en diferentes animales, especialmente en ratones, obteniendo unos resultados bastante favorables, en cuanto a disminución de la glucemia, aumentar el tiempo normoglucemia y disminuir el riesgo de hipoglucemia.

Además, los parches serían muy personalizables, a diferencia de los sistemas de PA o las bombas de insulina. Se podrían diseñar parches que fuesen de varios tamaños, con diversas cantidades de insulina en función del peso del paciente y además se podría atender diferentes sensibilidades

a la insulina que tiene cada persona. Es decir, se podrían crear parches que fuesen específicos casi para cada persona, lo que aumentaría la eficacia en el tratamiento de la enfermedad.

Estos parches ofrecen una ventaja bastante clara frente a los métodos explicados anteriormente; son de un tamaño muy pequeño, y sobresalen muy poco sobre la piel de los pacientes. También son menos invasivos, ya que no necesitan de un catéter que esté continuamente insertado a nivel subcutáneo para la administración controlada de insulina.

Lo que se pretende conseguir es un parche totalmente autónomo, que mantenga una normoglucemia las 24 horas del día, y que tenga que ser cambiado cada varios días (19).

Lo que es común a todos los métodos que se están investigando son las siguientes características:

- Liberación rápida y efectiva disminuyendo la concentración de glucosa de manera similar a lo que lo harían las células  $\beta$  sanas del páncreas.
- Disposición de suficiente espacio para albergar insulina para su uso diario.
- Que tengan un diseño sencillo, fácil de utilizar para mejorar todo lo posible la calidad de vida de las personas.
- Facilidad para poder fabricarlos a gran escala.
- Biocompatibilidad, especialmente con el lugar donde se van a colocar en el cuerpo, sin toxicidad a largo y corto plazo (53).

Actualmente, existen numerosas tecnologías a pesar de que estas 4 sean las principales y sobre las que más se está investigando. Hay diversas tecnologías que aún se encuentran en fase de desarrollo, relojes inteligentes, microchip que se implantan en los dientes y que son capaces de recopilar la concentración glucémica, geles con insulina...

Además, hay disponibles de manera gratuita numerosas aplicaciones móviles que pueden ayudar a los diabéticos tipo 1. Estas disponen de una base de datos donde entre otras funciones se encuentran la cantidad de hidratos de carbono que tiene cada alimento, el tipo de ejercicio que se puede realizar, dietas equilibradas, recetas para cocinar y más datos bastante útiles que podrían ayudar a estas personas a hacer su día más sencillo. Todo esto unido previamente a las características físicas individualizadas.

Sin embargo, es necesario hacer un cribado de estas aplicaciones, ya que muchas de ellas están obsoletas, o no disponen de datos lo suficientemente fiable, por lo que estaría en riesgo la integridad física de las personas.

## OBJETIVOS

### General

Analizar las últimas evidencias científicas sobre la utilización de las nuevas tecnologías para el control de la diabetes mellitus tipo 1.

## Específico

- Reconocer los diferentes dispositivos creados estos últimos años para el control de la diabetes tipo 1.
- Determinar el efecto de estas sobre el control metabólico de la glucosa.
- Identificar las actuales y futuras líneas de actuación sobre la creación y utilización de nuevas tecnologías para el control de la diabetes mellitus tipo 1.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Con el propósito de dar respuesta a estos objetivos planteados para la realización del trabajo de fin de grado, se ha realizado una revisión bibliográfica. Toda la información ha sido recabada de diferentes páginas, bases de datos y revistas digitales.

Entre las principales bases de datos, la más utilizada ha sido Pubmed, pero también se han utilizado artículos de JAMA, Google Académico y PNAS.

Del mismo modo se ha utilizado bastante información de páginas como Fundación para la Diabetes o en el caso de los nuevos dispositivos tecnológicos, los manuales que las diferentes marcas publican en sus páginas web oficiales.

También se han utilizado diferentes revistas digitales como Pharmaceutical Research, The Lancet o Nature Biomedical Engineering.

En cuanto a los criterios de selección de toda la bibliografía, se han tenido en cuenta:

- La actualidad de los diferentes documentos y artículos.
- El idioma de los artículos seleccionados ha sido el inglés y el castellano.
- La información seleccionada estaba correctamente referenciada y se han descartado toda aquella que no se consideraba acorde con este trabajo por su ausente evidencia científica.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los pacientes que presentan DM1 deben realizarse numerosos controles de glucemia a lo largo del día: antes de las comidas principales (a menudo también después), antes de las comidas que realicen entre horas, antes de la realización de ejercicio físico, justo después de ir superando un episodio hipoglucémico, hasta que los valores se reestablezcan e incluso antes de la realización de diferentes tareas que supongan largos periodos de concentración como puede ser el caso de conducir. Por todo ello, a lo largo del día es necesario realizarse entre 6-10 controles de glucemia de media (21).

En un estudio realizado por Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, Hofer S, Rosenbauer J, Holl R en el cual se tenía en cuenta a 26.723 niños de entre 0-18 años se pudo observar que un aumento en el autocontrol de glucosa en sangre (SMBG) solamente era efectivo para el grupo de niños que tenía entre

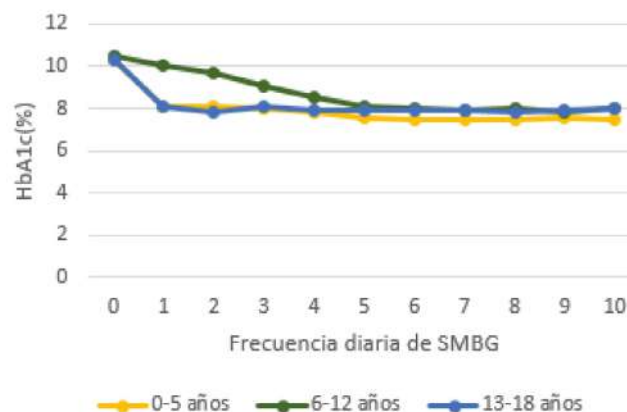


Figura 1.

12-18 años. Para la realización de su estudio dividieron el total de personas en 3 grupos según su edad (0-5 años; 6-12 años; 13-18 años) (Fig. 1).

Es este estudio además de relacionar un mayor número de controles glucémicos con una disminución de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) (indicador del manejo de la glucosa), también se demuestra como un mayor número de autocontroles disminuye el riesgo de padecer cetoacidosis (20).

Existen varias normas que deben cumplir los medidores de glucosa convencionales las cuales fueron publicadas por la FDA (Food and Drug Administration) y por la ISO (International Standardization Organization). De este modo cabría esperar que un paciente que puede acceder a este tipo de dispositivos podría estar seguro de que tiene un instrumento con bastante precisión (21). No obstante, un estudio realizado por la American Diabetes Association, demostró que esto puede no ser cierto. Se hicieron 3 pruebas, para medir la precisión de 18 glucómetros de diferentes marcas. En él participaron 1.035 sujetos con DM1. Se pudo demostrar que solamente 6 de los 18 medidores de glucosa cumplían con las normas FDA e ISO (22).

Se ha demostrado que existen diversos factores que limitan la precisión de los dispositivos. Entre ellos se pueden encontrar:

- Oxígeno: "Los medidores de glucosa disponibles en la actualidad utilizan una reacción enzimática ligada a una reacción electroquímica, ya sea glucosa oxidasa o glucosa deshidrogenasa". Es por ello por lo que si la sangre que se utiliza para la lectura de glucosa procede de sangre arterial o bien son pacientes que utilizan oxigenoterapia, los valores van a ser más elevados de lo que en realidad tienen.
- Temperatura: Esta reacción química mediante la cual se mide la glucemia es bastante sensible a la temperatura.
- Tiras reactivas falsificadas.
- Diferentes sustancias químicas: entre ellas se encuentran el paracetamol, ácido úrico, galactosa, xilosa, L-dopa y ácido ascórbico.

A pesar de que estos glucómetros son los que más se utilizan en la actualidad para el control de la glucemia, tanto a nivel intrahospitalario como extrahospitalario, se llevan desarrollando durante bastantes años unas nuevas tecnologías mediante las cuales las personas con DM I podrían tener más controlada su enfermedad.

### Medidores continuos de glucosa

Lamentablemente, después de todos los avances realizados en la administración de los diferentes tipos de insulinas, así como en las mediciones de glucemia, muchos de los pacientes que tienen DM tipo 1, no tienen los valores de HbA1c en unos rangos aceptables. Es por ello por lo que cada vez se están implementando más los MCG, ya que como se muestra a continuación estos pueden tener un gran impacto sobre la concentración de glucosa.

Un primer ensayo controlado, aleatorio, multicéntrico por parte de la Juvenile Diabetes Research Foundation en el año 2009, pretendía comprobar si la utilización de los MCG estaba relacionada con una disminución de los niveles de HbA1c.

Para ello, se estudiaron a 451 niños y adultos con DM I, 322 de ellos tenían unos niveles de A1C  $\geq 7.0\%$  mientras que los 129 restantes tenían una A1C  $< 7.0\%$ . Para comprobar si el uso de los MCG era efectivo tenían que ser utilizados como mínimo 6 días a la semana durante 6 meses.

Se demostró que los que tenían  $\geq 7.0\%$  y más de 24 años, la utilización de los MCG en un periodo de 6 meses reducía sustancialmente los niveles de hemoglobina glicosilada, así como el número de hipoglucemias que tenían (Fig. 2).

Por otro lado, aquellas personas que tenían una hemoglobina glicosilada  $< 7.0\%$ , no disminuyó significativamente este parámetro manteniéndose en torno al 6,4%, lo que si disminuyó con respecto al grupo control fue el número de hipoglucemias sufridas (23).

Este estudio se realizó con MCG que no eran a tiempo real por lo que los datos eran revisados con el endocrino en cada visita, y la hemoglobina glicosilada se analizó al inicio del estudio, a los 3 y a los 6 meses.

Se observó que el 83% de los mayores de 25 años había utilizado el sensor más o igual a 6 días por semana; el 30% de los que tenían entre 15 y 24 años y el 50% de los que tenían entre 8 y 14 años.

Además, se demostró que independientemente de la edad de los sujetos existía una relación positiva entre el uso de MCG y unos valores de glucosa en sangre entre 70 y 180mg/dl, es decir, unos valores normoglucémicos.

Lo que sí que se observa en el estudio es que un mayor porcentaje de adultos consiguió utilizar los monitores durante los 6 meses. Además, el porcentaje de personas mayores de 24 años que utilizaron el sensor más días a la semana también es superior al del resto de las edades (23) (Fig. 2).

Los resultados del uso de MCG no han sido muy efectivos en la edad pediátrica, principalmente debido al déficit cumplimiento de utilización del sensor (23-24).

Este hecho fue el que intentaron demostrar Bruce W. Bode y Tadej Battelino con su estudio en el año 2012 en el cual se tuvieron en cuenta a 29 niños menores de 4 años, de los cuales 20 pudieron completarlo.

Los días por semana que utilizaron el sensor disminuyó de 6,5 durante las primeras 4 semanas a 4,7 durante las 22-26 semanas (el estudio duró 6 meses). La hemoglobina glicosilada se incrementó 0,1 (de 7,9% a 8%) (Tabla.3). Se informaron 16 reacciones cutáneas 8 leves y 8 moderadas. En 6 meses solo dieron 4 casos graves de hipoglucemia entre todos los participantes (24).

El estudio reafirmó que la utilización de MCG en la edad pediátrica no disminuye la concentración de HbA1c, pero

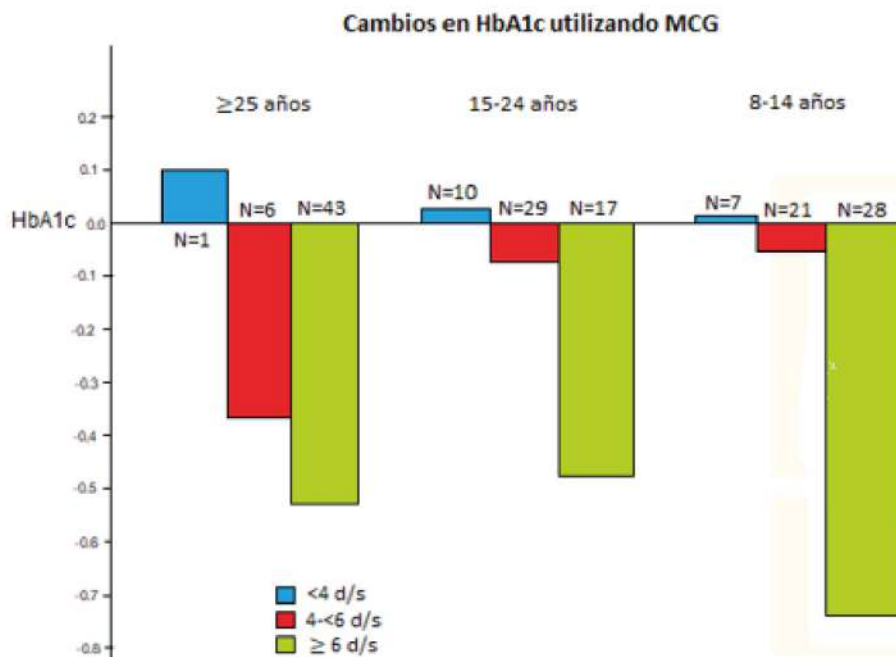


Figura 2.



Tabla 1.

	HbA1c	Días de utilización sensor/semana
4 primeras semanas	7.90%	6.5 d/s
22-26 semanas	8.0%	4.7 d/s

que, pese a ello, producía una alta seguridad a los padres, y es por ello por lo que tuvieron un alto grado de satisfacción en su utilización (21-24).

En una investigación llamada "Real-time continuous glucose monitoring among participants in the T1D Exchange clinic registry" realizada por la American Diabetes Association en el año 2014 se fijó como objetivo hallar la relación existente entre el uso de MCG y los resultados que este tendría sobre la diabetes.

En él se tuvieron en cuenta a 17317 participantes, de los cuales un 9% estaba utilizando MCG para controlar sus glucemias (se consideraron aquellos que habían utilizado estos dispositivos durante los últimos 30 días). Un 51% estaba utilizando y utilizaron para el estudio Medtronic Guardian o Paradigm, un 48% Dexcom SEVEN PLUS y un 1% Abbott FreeStyle.

A todos los participantes se les realizó una encuesta y se dieron cuenta que los participantes que tenían estudios superiores gozaban de una mejor economía, tenía seguro privado, utilizaban bomba de insulina, así como llevaban más tiempo con la DM tipo 1 eran los que en mayor proporción utilizaban estos dispositivos. La diferencia en la concentración de HbA1c entre aquellos niños que no utilizaban MCG y los que sí era de 0,3% (8,6% frente al 8,3%) (Fig. 3.1) y en adultos era del 0,2% (7,9% frente al 7,7%) (Fig. 3.2). Además, la utilización de  $\geq 6$  días a la semana en adultos se asoció con una media de hemoglobina glicosilada más baja.

Con respecto a los episodios de hipoglucemia grave no se observaron diferencias entre aquellas personas que utilizaron el MCG y los que no lo hicieron en los últimos 3 meses del estudio. Por este motivo, no se pudo hacer una asociación

entre utilización de MCG y disminución de hipoglucemias graves.

Por otra parte, sí que se pudo ver una tendencia apenas significativa estadísticamente en la disminución de los episodios de cetoacidosis diabética en los últimos 3 meses de estudio.

Un dato bastante importante del estudio fue que aquellas personas que estuvieron utilizando de manera continua los MCG afirmaron que hacían mediciones en sangre capilar con menos frecuencia, independientemente de la edad.

Es decir, como conclusión se podría decir que el uso de MCG se asocia con una hemoglobina glicosilada media más baja en ciertos grupos de edad, especialmente si su utilización es diaria y sostenida a lo largo del tiempo (25).

De los 17.731 participantes del registro de T1D en el año 2016, 410 personas utilizaron MDI + MCG. Se pudo observar cómo los niveles de HbA1c conseguían disminuir a rangos semejantes a lo de la utilización de bombas de insulina + MCG (7,6% frente 7,7% respectivamente) (26).

A pesar de que los MCG se asocian normalmente con la utilización simultánea de bombas de insulina, lo cierto es que aún hoy la mayoría de los pacientes que tienen diabetes tipo 1, utilizan terapias con MDI. Existen estudios, los cuales pretenden demostrar la efectividad de la utilización conjunta de MCG a tiempo real junto a terapias con MDI.

Es el caso de un ensayo clínico aleatorizado DIAMOND publicado en 2017 en el que participaron 158 adultos de más de 25 años, con diagnóstico de DMI de más de un año, que no habían utilizado estos sensores en los 3 meses previos a la realización del ensayo. En él se pudo observar cómo disminuyó considerablemente la HbA1c.

Al principio, los valores de estas personas estaban comprendidos entre los 7,5% a 9,9%. Después de utilizar los MCG (Dexcom G4 Platinum) durante 24 semanas estos valores disminuyeron de media un 1%. Además, se produjo un aumento en el tiempo en normoglucemia, lo que causó satisfacción en los participantes. Para realizar correcta-

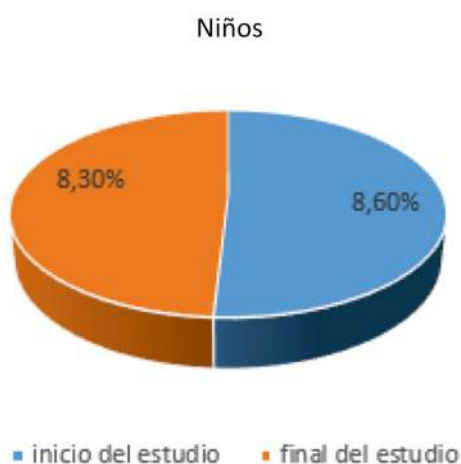


Figura 3.1.

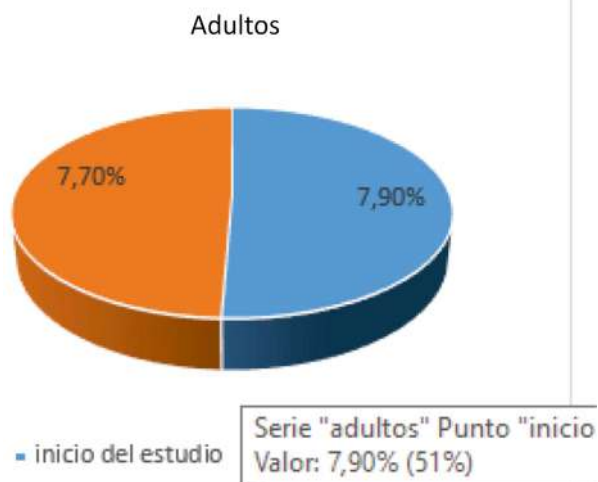


Figura 3.2.

Tabla 2.

		Tiempo en hipoglucemia al inicio del estudio (h/día)	Tiempo en hipoglucemia al final del estudio (h/día)
Grupo control	N = 120	3:44h	3:27h
Grupo intervención	N = 119	3:38h	2:03h
		38% entre ambos	

mente en estudio estas personas recibieron información y consejos de su endocrino (27).

Otro estudio publicado en Suecia corrobora esta disminución de la hemoglobina glicosilada al utilizar los MCG en terapias de MDI (En este caso la disminución fue de 8,35% a 7,92%) al finalizar el estudio (28).

Teniendo en cuenta todos los datos recogidos por el ensayo DIAMOND se realizó otra investigación en 2017, está vez lo que se intentaba buscar era la relación positiva entre la utilización de MCG en personas que se inyectan insulina y los eventos hipoglucémicos definidos como "valores de MCG inferiores a 3 mmol/L separados por 20 min o más, sin valores intermedios de 3.0 mmol/L o más" (siendo 3.0 mmol/L 54 mg/dL). Al término del estudio demostraron como estas hipoglucemias disminuyeron un 30% (0.23/día a 0,16/día) (29).

Otro ensayo controlado aleatorio, multicéntrico y no enmascarado llamado "Novel glucosa-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes" sobre la detección de hipoglucemias (se consideró hipoglucemia menos de 70 mg/dl) en pacientes diabéticos tipo 1 demostró como la utilización de MCG-TR (monitores continuos de glucosa a tiempo real) conseguía disminuir el tiempo por día en esta situación. Para ello se tuvieron en cuenta a 239 personas de 23 centros europeos de diabetes. El estudio duró 6 meses, y en él sus participantes se dividieron en dos grupos: un grupo control (120 personas que debían controlarse su glucemia con tiras reactivas) y un grupo de intervención (119 personas que utilizaron los MCG a tiempo real). Al finalizar los 6 meses se pudo

observar como el tiempo en hipoglucemia al día disminuyo en el grupo de intervención de 3:38h/día a 2:03h/día mientras que en el grupo control de 3:44 a 3:27 (Tabla 2), es decir, un 38% menos de tiempo en hipoglucemia (30).

Los estudios acerca de la monitorización con MCG retrospectiva han demostrado que no existen grandes ventajas sobre el control glucémico, frecuencia e intensidad hipoglucemias, así como los episodios de hiperglucemia. A pesar de ello permite detectar los periodos de hiper/hipoglucemia al equipo asistencial, así como mantener unos niveles de hemoglobina glicosilada dentro de unos rangos aceptables. Además, el análisis de todos los datos recogidos gráficamente puede ser un instrumento fundamental para la educación para la salud del propio paciente (31-32).

Para ello un estudio retrospectivo fue realizado con los registros médicos de pacientes de la unidad de Diabetes del Hospital Clínico de Barcelona. En él se dividieron a 67 pacientes en dos grupos: hiperglucémicos 43 e hipoglucémico 24. Todos los pacientes utilizaron el mismo MCG retrospectivo iPro2 Medtronic.

El grupo de hiperglucémicos tenía una hemoglobina glicosilada inicial de 8,45% frente al grupo hipoglucémico 7,40%. A los 4 meses de iniciar el seguimiento los valores del grupo de hiperglucémicos disminuyeron hasta 8,04%, pero a los 12 meses volvieron a subir hasta los 8,20%. En el grupo de hipoglucémicos la diferencia a los 4 meses fue mínima disminuyendo solo 0,02% situándose en 7,38% y a los 12 meses incluso aumento a 7,60% (Fig. 4). Lo que sí que se observó fue una disminución en el número de episodios hipoglucémicos (32).

Por otro lado, los MCG-TR no solo han demostrado que ayudan a las personas con MDI, así como con terapia con infusión subcutánea continua de insulina (IISC) a tener un mejor control metabólico de la diabetes, reducir la hemoglobina glicosilada y el número y la gravedad de las hipoglucemias, sino que también, las hipoglucemias nocturnas. Todas estas ventajas pueden suponer una mejoría en la calidad de vida de los diabéticos I, puesto que reduciría su miedo frente a las hipoglucemias graves o frente a su enfermedad en general.

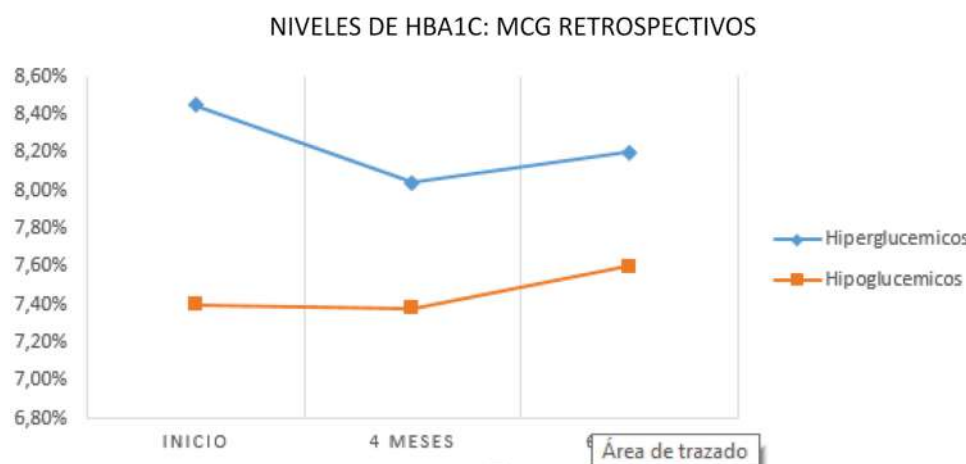


Figura 4.

Aunque los MCG tienen bastantes ventajas, diversos pacientes han experimentado efectos adversos, lo que obligó a algunos a interrumpirlo.

- Los sensores que se implantan a nivel subcutáneo pueden provocar edemas, eritemas e irritabilidad, a pesar de que ello no afecte a la lectura del sensor.
- La precisión de los sensores puede mejorarse mucho todavía. Por ello, es necesario complementar su utilización con la medición de glucemia capilar. Frente a un cambio terapéutico tiene más valor los datos obtenidos por la glucemia capilar. Es por todo esto, por lo que el número de pinchazos puede aumentar al llevar los MCG.
- Los sensores son incómodos, todavía no son suficientemente pequeños, hay que cambiarlos con cierta frecuencia, las alarmas no son lo suficientemente precisas y, por último, es necesario calibrarlos mediante una toma de glucemia capilar cada cierto tiempo.
- Es necesario llevar a cabo una buena educación diabética hacia los usuarios que pueda utilizarlos (para saber interpretar datos y cómo actuar antes ellos), y ampliar el conocimiento de los prescriptores acerca de esta nueva tecnología (31).

Con respecto a la utilización actual de estos MCG-TR en España, el 26 de abril de 2019 el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social hace público el acuerdo que fue elevado al pleno del Consejo Interterritorial del SNS el 15 de noviembre de 2019 en el cual queda reflejado:

- Los MDC tipo flash podrán ser indicados por los endocrinos en aquellos casos en los que los pacientes tengan más de 18 años, con un diagnóstico de DMI, lleven a cabo una terapia intensiva con insulina (bien mediante la utilización de bombas de insulina o MDI) y necesiten realizar al menos 6 punciones digitales al día para la monitorización de la glucosa sanguínea.
- Pacientes con déficit visual, limitaciones funcionales graves por las cuales no puedan realizarse las punciones capilares o personas con trastornos funcionales cognitivos que le impida expresar síntomas de hipoglucemia.
- Embarazadas, ya sea embarazo natural o reproducción asistida.

Estos colectivos han podido utilizar los MCG a partir del primer semestre de 2019.

- Los pacientes que tengan los niveles de HbA1c no controlados por encima de 7,5%, o bien lo que estén controlados y tengan la HbA1c por debajo de 7,5% podrán disponer de la financiación de los sensores antes de que finalice el 2020.

Del mismo modo también establece el motivo de retirada de los sensores:

- Utilización del sistema menos del 70% del tiempo.
- La frecuencia de las hipoglucemias graves es igual que la fecha en la que se implanto el sistema.
- Se produzcan reacciones cutáneas como consecuencia de la utilización del sensor.
- El número de tiras de glucemia utilizadas no haya disminuido en un año.
- Por voluntad del propio paciente (33).

### Bombas de insulina

Un estudio realizado en el Centro Hospitalario y Universitario de Coimbra realizado por Azevedo S, Saraiva J, Caramelo F, Fadiga L, Barros L, Baptista C, Melo M, Gomes L, Carrilho F, pretendía ver varios aspectos relacionados con el uso de bombas de insulina a largo plazo (20 años), entre ellos el control glucémico, las dosis de insulina utilizadas a diario y las complicaciones asociadas a la administración mediante IISC. En el estudio se incluyeron a 20 pacientes a los cuales se les realizaría una evaluación a los 6 meses, 1 año, 5,10,15 y 20 años.

Como se puede observar en la gráfica, la utilización de las bombas de insulina tuvo resultados bastante rápidos disminuyendo la concentración de hemoglobina glicosilada. Se pasó de 9,3% al inicio del estudio hasta los 7,2% a los 6 meses (Fig. 5), algo estadísticamente significativo. A partir de este momento los cambios producidos no fueron muy notables.

También observaron que la cantidad de dosis de insulina que se debían suministrar a lo largo del día disminuyó considerablemente (Tabla. 3)

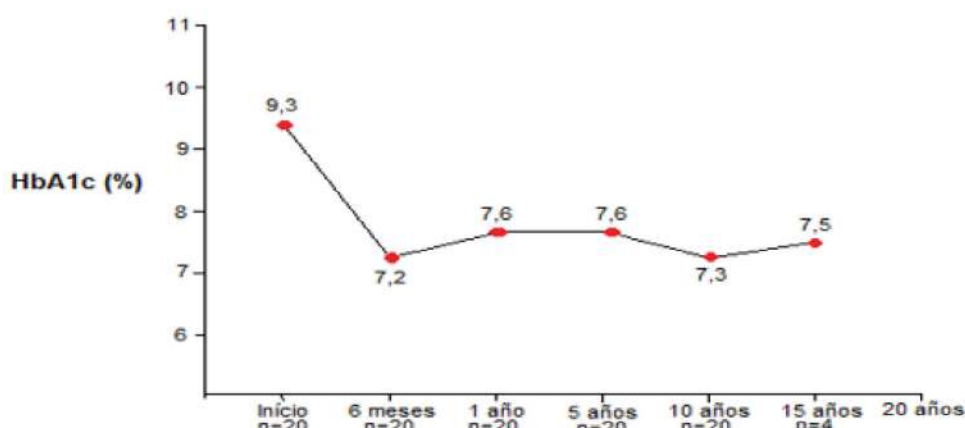


Figura 5.

**Tabla 3.**

Unidades de insulina diarias	Tiempo transcurrido
56,5	Inicio
43,8	6 meses
42,9	1 año
48,5	5 años
45	10 años
40,9	15 años

Como se puede ver, los resultados son bastante semejantes a la disminución de la HbA1c, siendo los 6 primeros meses en los que más disminuyeron las unidades de insulina administradas.

El estudio concluye que las complicaciones asociadas a la diabetes mellitus I se redujeron tanto en el caso de las hipoglucemias severas como en la cetoacidosis. Además, las infecciones del catéter de la bomba fueron nulas (34).

Estudios demuestran como IISC en adultos consigue disminuir más la HbA1c en adultos con DMI 1 que la terapia con MDI (35).

Una investigación acerca de la evaluación de las tecnologías sanitarias realizado en Winchester fue denominado "Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in children and Young people at diagnosis of type 1 diabetes: the SCIPI RCT" publicado en Pubmed en agosto de 2018, pretendía comparar el control glucémico, la rentabilidad y la calidad de vida de los pacientes en edad pediátrica (entre 7 y 15 años) con la utilización de MDI y de IISC.

Hubo 293 participantes, de los cuales lo completaron 285 (143 con IISC y 142 con MDI). Se midió su concentración de hemoglobina glicosilada al inicio del estudio y cada 3 meses hasta los 12 meses. Del mismo modo se recopiló toda la información de los glucómetros y de las bombas de insulina.

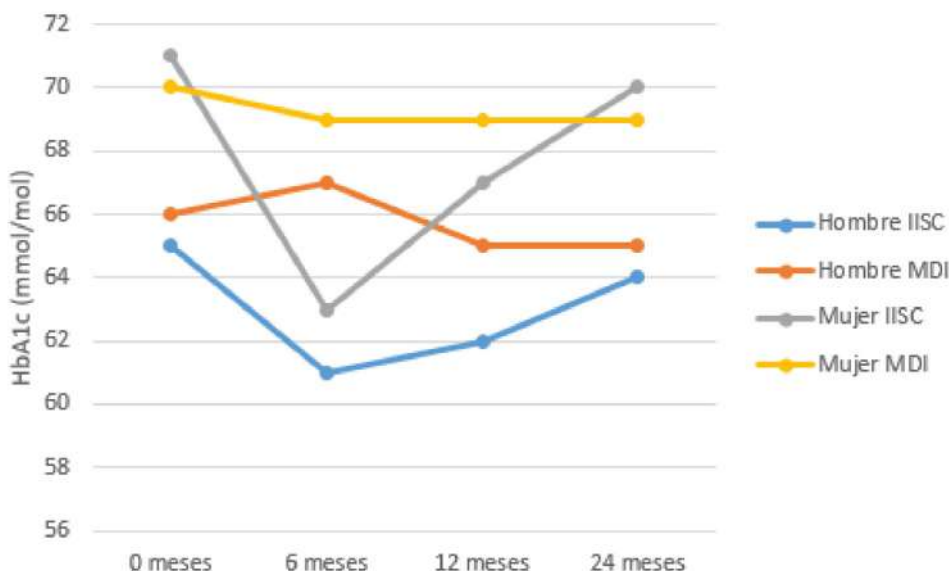
Los resultados que obtuvieron con respecto a la HbA1c a los 12 meses fue el siguiente: El grupo que utilizó IISC tenía 60,9 mmol/mol, mientras que los que utilizaron MDI tuvieron de media 58,5 mmol/mol. La incidencia de hipoglucemias severas, así como de cetoacidosis diabética fue bastante bajo, aunque es cierto que fue mayor en ambos casos en el grupo que utilizó IISC (6/2 en hipoglucemias severas y 2/0 en cetoacidosis). La cantidad de unidades de insulina/kg/día fue de 0,1 unidades mayor en el grupo de IISC. La calidad de vida reportada fue mejor en el grupo de IISC. Por último, se demostró que las terapias con MDI son más rentables económicamente que la utilización de IISC (36).

Como conclusión, se puede decir que en la edad pediátrica los dispositivos para la administración continua subcutánea de insulina no son tan efectivas como las terapias con MDI, a pesar de que la calidad de vida aumenta ligeramente.

Sin embargo, otro estudio realizado en 2017 en Alemania Austria y Luxemburgo obtuvo información contraria a la anterior. En su estudio, al igual que el anterior, comparaban las terapias con MDI frente a la IISC, en cuanto a control metabólico de la diabetes y las complicaciones derivadas de esta. Lo que es cierto, es que esta vez se tuvieron en cuenta edades menores de 20 años. Los participantes se dividieron en 2 grupos iguales (9814 participantes) para cada terapia respectivamente.

Los resultados fueron los siguientes:

- HbA1c% → las terapias con IISC obtuvieron un resultado de 8,04% frente a 8,22% con MDI en el plazo de 1 año.
- Hipoglucemias severas y cetoacidosis diabéticas en ambos casos se asoció con una disminución de la incidencia. En el caso de las HS hubo 9,55 en IISC y 13,97 en MDI por 100hab/año, mientras En el caso de la cetoacidosis hubo 3,64 casos en IISC y 4,26 en MDI por cada 100hab/año.



**Figura 6.**



- Utilización de unidades de insulina IISC 0,84 ui/kg frente a 0.98 ui/kg de MDI.

En conclusión, es este estudio realizado se puede ver como la utilización de bombas de insulina en niños y adultos jóvenes, es más efectiva en estos 3 aspectos fundamentales de la DMI, que MDI (37).

Otro Estudio realizado en Madrid en el 2016 pretendía ver si la utilización de bombas de insulina en la edad pediátrica conseguía disminuir la hemoglobina glicosilada hasta los rangos que considera aceptables la (ISPAD/IDF/ADA). En el estudio se incluyeron 90 pacientes de una edad media de 10.5 años. Al inicio del estudio la media de HbA1c era de 6.9%, cumpliendo los criterios un 76% de los participantes. Al cabo de un año la hemoglobina glicosilada disminuyó hasta los 6.7% y el 96% cumplía los criterios (menos de 7,5%). El número de unidades de insulina disminuyó también de 0.89 a 0.73 ui/kg/día. Igualmente, las HS disminuyeron de 19 a 6.9 por 100 personas diabéticas tipo 1 y año.

Como conclusión dedujeron que la utilización de IISC permite aumentar el número de pacientes pediátricos que cumplan con los criterios establecidos por ISPAD y la ADA (38).

Un último estudio, llevado a cabo en Suecia en 2015 compara todos estos aspectos hablados anteriormente, pero va un poco más allá haciendo una diferenciación de género en niños y adolescentes (Fig. 6). Llegan a la conclusión de que los dispositivos de IISC sí bajan los niveles de HbA1c a estas edades y en periodos de tiempo relativamente pequeños. Además, son más efectivos en niños que en niñas.

Por los demás aspectos, se notó como los casos de HS mejoran frente a la utilización de MDI, pero, los casos de cetosis aumentaron, a diferencia de otros estudios (39).

### **Páncreas artificial**

Por último, su incorporación junto a las bombas de insulina y un algoritmo supone la creación del páncreas artificial, que es hoy en día la tecnología más importante que se está desarrollando para tratar esta enfermedad crónica.

Un artículo publicado en el 2017 en la revista The Lancet quería observar cual era la influencia del páncreas artificial en el control glucémico de los diabéticos tipo 1. Para realizar su estudio compararon tanto PA unihormonales y bi-hormonales así como IISC y MCG. En él en participaron 585 personas en edad pediátrica (-18 años) como adultos (+18 años).

Llegaron a la conclusión de que de que los sistemas cerrados de doble hormona aumentaban el tiempo de los pacientes en unos rangos aceptables de glucosa en sangre más que los de una única hormona. Estos a su vez, era más eficaces en este aspecto que las bombas de insulina (40).

Estos datos fueron semejantes a los recogidos en un estudio realizado en 2018 con diabéticos de Reino Unido y de EE. UU. En él se tuvieron en cuenta 86 pacientes de todas las edades a partir de los 6 años (46 utilizaron una terapia de PA híbrido y 40 utilizaron bombas amentadas por sensor (SAP)=grupo control). El tiempo que pasaron con una

glucemia dentro del rango objetivo fue bastante mayor en los que utilizaron SAP (65%), frente al grupo control (54%). En cuanto a la hemoglobina glicosilada disminuyó progresivamente en el grupo que utilizó el PA disminuyendo desde 8,3% iniciales a 8.0% a las 4 semanas y 7.4% a las 12 semanas. En el grupo control la progresión fue la siguiente: 8.2%; 7.8% y 7.7%. Es decir, la utilización de estas nuevas tecnologías da resultados estadísticamente notables frente a las terapias de IISC convencionales (41).

Con respecto a la relación del PA en la reducción de hipoglucemias nocturnas una investigación llevada a cabo en 2018 intentó comparar si existían diferencias entre los páncreas bi-hormonales y lo unihormonales. Esta investigación es bastante útil, debido a que desde el principio se ha pensado que los dispositivos con solo insulina podrían provocar hipoglucemias ya que como los MCG tardan 10 minutos aproximadamente en detectar los cambios de glucosa en sangre se podría llegar a administrar cantidades de insulina más grade de las necesarias. Se establecieron dos grupos de personas hipoglucemias después de monitorear sus glucemias nocturnas 12 días iPro2 de Medtronic: un grupo de 18 personas que fueron inconscientes de sus hipoglucemias y un grupo de 17 que sí eran conscientes de la hipoglucemia nocturna.

En cuanto a los resultados obtenidos, fue en el grupo de hipoglucémicos (independientemente del tipo de PA que utilizase) el tiempo medio en el que su glucemia estuvo por debajo de 4.0 mmol/L fue de 0% al igual que en el grupo que era consciente de sus hipoglucemias nocturnas. De hecho, los pacientes que no eran conscientes tuvieron 3 eventos hipoglucemiantes con PA de una sola hormona y 2 con PA de dos hormonas (42).

Otro aspecto también investigado de gran importancia es la relación que existe entre la utilización de PA y la disminución de HbA1c e hipoglucemias. Un estudio llevado a cabo en EE.UU en el 2017. En este participaron 30 adultos de entre 21 y 65 años. Duró 12 semanas en donde utilizaron un PA que estaba formado por: bomba Accu-Chek Spirit Combo, MCG G4 Share y como algoritmo inteligente 505 de Dexcom. Todos ellos estaban conectados mediante Bluetooth.

Antes del inicio del estudio los participantes utilizaron durante 1 semana SAP.

Los resultados evidenciaron una disminución en la HbA1c desde los 7.0% al inicio hasta los 6,7% al final del estudio. Además, también disminuyó el tiempo en el que la glucosa estaba por debajo de 70 mg/dl pasando de un 5 a un 1,9% del tiempo durante el día y de una 4.1 a un 1.1% durante la noche.

Se pudo demostrar también que la tasas y el tipo en hipoglucemia se conseguía disminuir (solamente hubo un episodio de HS), pero en el estudio la utilización de PA evidenció aspectos negativos derivados de su utilización.

Entre ellos la glucemia media lo largo del día aumento de 141.9 a 152.5 mg/dl en apenas 12 semanas. Algo igual sucedió con las unidades de insulina utilizadas, ya que aumentaron de 35 ui/día a 42.5.

No cabe duda de que la aparición de esta nueva tecnología supone una mejora evidente en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1, pero todavía hay demasiados aspectos que son mejorables y que supondría una mejora sustancial en la calidad de estos pacientes (43).

Los sistemas cerrados completos han demostrado que podría suponer una ventaja bastante grande para los pacientes con cifras elevadas de hemoglobina glicosilada, como consecuencia de comidas libres que se realizan. Además, si se siguiesen desarrollando supondría también un avance en el caso de la realización de ejercicio físico, puesto que el algoritmo haría los cálculos por sí solo. Aún a pesar de estas ventajas, estos sistemas totalmente cerrados necesitan mejorar disminuyendo el riesgo de hipoglucemia, ya que esto ha sido demostrado comparando estos sistemas con los que permiten avisar del tipo y cantidad de alimentos de la próxima ingesta (algoritmos con anuncio de comidas) (44).

Existe una técnica que podría mejorar muchísimo el control de la Diabetes tipo 1. Esta técnica consiste en la utilización de un PA que administraría la insulina de manera intraperitoneal (sistema DiaPort), en lugar de subcutánea. Para demostrar esto se realizó un estudio en 2017 en el cual se compararon estos dos métodos en 10 adultos durante 24h cada uno. Para añadir complejidad añadieron 3 comidas no anunciadas a los sistemas: 2 de 70g de CH y otra de 40g.

Los resultados fueron bastante favorables para la terapia con infusión intraperitoneal. Se observaron mejorías en varios aspectos: El tiempo pasado en unos rangos prefijados de glucosa (70 a 180 mg/dl), así como la glucemia media fue mejor. En cuanto a la media de las glucemias más elevadas a lo largo del día fueron 151 frente a 190. En el caso de las mínimas medias fue de 65.7 frente a 43.9.

Es decir, estos datos fueron significativamente mejores, porque se controló mejor las hiperglucemias y las hipoglucemias.

A pesar de ello, la cantidad de unidades de insulina utilizadas fueron mayores 43.7 frente a 32.3 (45).

Lo que no se muestra en el estudio es las complicaciones que este sistema puede llegar a tener en los usuarios. Al ser un catéter intraperitoneal, supondría la realización de una intervención quirúrgica. Además, una vez instalado el catéter supondría un mayor riesgo de infecciones, reacciones alérgicas que los dispositivos subcutáneos.

Se realizó una investigación en EEUU que pretendía comprobar que el páncreas artificial bihormonal era capaz de dar resultados tan optimistas comparados con la bomba de insulina aumentada por sensor.

Para intentar comprobar estos temas se realizaron 2 grupos de personas: un grupo de 20 personas el cual estaría los 11 primeros días utilizando este páncreas artificial y posteriormente otros 11 días utilizando los sistemas SAP, y un segundo grupo de 19 personas que llevaría a cabo el mismo proceso, pero de maneja invertida.

Se pretendía investigar dos aspectos fundamentales: la concentración media de glucosa de los días 2 al 11 así como el tiempo medio que se pasaba durante este periodo de

tiempo en hipoglucemia (definida como una concentración inferior a 3.3 mmol/L). Los resultados evidenciaron que el PA obtenía mejores resultados.

- La concentración media de glucosa teniendo en cuenta los dos grupos fue de 7.8 mmol/L en el caso del PA y de 9.0 mmol/L en los grupos comparadores.
- En cuanto al tiempo medio pasado en hipoglucemia fue de 0.6% cuando los grupos utilizaron el PA y de 1.9% cuando utilizaron los sistemas SAP (46).

Es estos dos datos investigados resultó más que evidente la mejoría que supondría la utilización de PA bihormonales, sin embargo, es un estudio llevado a cabo con pocos participantes, el tiempo dedicado al estudio no es significativo con lo que posibles efectos adversos podrían pasar desapercibidos fácilmente.

Otro estudio en el que participaron 30 diabéticos 1 demostró que la utilización de un páncreas artificial durante 48h seguidas, con 1 ejercicio de actividad moderada al día no indicada al algoritmo, así como 3 bolos de carbohidratos tampoco indicados, podían aumentar sustancialmente el tiempo diario con glucemia entre 70-180 mg/dl (de 74.6% del tiempo con una prueba de 1 semana utilizando buche abierto a 88% del PA). Algo parecido ocurrió durante las noches (de 23h a 7h), ya que aumento el porcentaje de 73.7 a 88.1%.

Con respecto a los eventos hipoglucémicos disminuyeron de la semana de prueba a los 2 días (de 6,3 eventos al día a los 0.6 eventos). Esto es debido en parte a que el tiempo medio en hipoglucemia disminuyó también de 7.8% a un 1.5%, disminuyendo significativamente el tiempo diurno y nocturno.

Sin embargo, no se produjo un gran cambio en la media de concentración de glucosa entre la semana de estudio y las 48h de prueba de PA. Disminuyó de 135.1 a 130.1. En cambio, la variabilidad glucémica sí que fue significativamente más pequeña, esto explicaría la disminución de eventos hipoglucémicos, así como hiperglucémicos (47).

A pesar de las evidentes ventajas mostradas por los sistemas bihormonales, no se comercializan aún, debido a la inestabilidad térmica del glucagón (20).

Los diabéticos que han utilizado sistemas de asa cerrada han reportado que su calidad de vida ha aumentado, debido a que, al estar la concentración de glucosa en valores aceptables, aumenta su tranquilidad, mejora su sueño, disminuye los episodios de ansiedad, aumentan su tiempo libre y pueden tener hábitos alimenticios menos estrictos.

A pesar de todo, bastantes aspectos podrían mejorar, ya que el gran tamaño de estos dispositivos dificultan la vida diaria (ejercicio, aseo...) y las numerosas alarmas provocan numerosas irrupciones en la vida del usuario (48).

### **Parches de insulina inteligentes**

La administración de fármacos vía transdérmica supondría un avance muy importante para tratar enfermedades como la diabetes, puesto que sería una técnica no invasi-

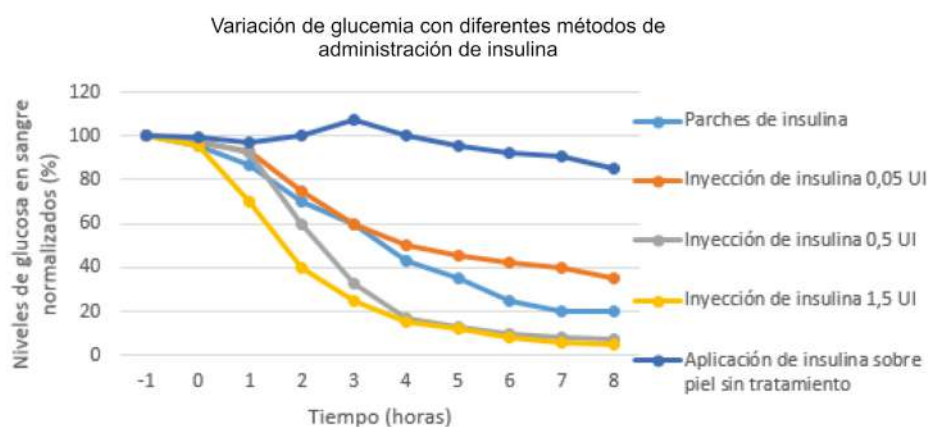


Figura 7.

va de administrar insulina y, por tanto, el cumplimiento de la administración por parte de los pacientes sería mucho mayor. Desafortunadamente, la insulina no se puede administrar por esta vía debido a la incapacidad para atravesar la piel. Sería necesario la utilización de diferentes tipos de potenciadores para aumentar la permeabilidad de la piel.

Es por ello por lo que surgió la idea de la creación de parches transdérmicos con microagujas para la administración de insulina. Han sido menos analizados que otras tecnologías, no obstante, los escasos estudios de que disponemos muestran que actúan positivamente en su equilibrio.

El primer estudio realizado fue publicado en la revista «Pharmaceutical Research» por parte del Instituto de Tecnología de Georgia (EE.UU) en Junio de 2004. Su objetivo fundamental era observar si la utilización de parches transdérmicos para la administración de insulina resultaba tan eficaz como la vía subcutánea.

Puesto que nunca se había probado este mecanismo se realizó un estudio experimental con ratas a las cuales se les había generado una diabetes de manera artificial mediante Estreptozotocina (antibiótico que tiene una acción citotóxica sobre las células beta pancreáticas).

Tuvieron que diseñar y crear estos parches. Cada uno de ellos contaba con 105 microagujas de acero inoxidable. Fueron colocados en las ratas previamente anestesiadas y rasuradas. A través de estos parches se inyectaron las unidades de insulina (100 o 500 U/ml). Una vez administrada, se eliminaban las microagujas a los 10s, 10 min o 4 horas (la cámara que contenía la insulina quedaba pegada a la rata durante 4 horas) y se iban determinando los valores de glucosa cada 30 minutos mediante una laceración en la cola.

Los resultados obtenidos demostraron que la aplicación de insulina con estos parches disminuía la glucemia de una manera muy similar a lo que lo hacían terapias con MDI (Fig. 7). Se produjo una relación entre un aumento del número de hipoglucemias y mayores concentraciones plasmáticas de insulina, con un tiempo de inserción del parche más corto y menos inserciones en la piel.

En esta gráfica se muestra la disminución de la concentración de glucosa en sangre con diferentes métodos. Los parches de insulina fueron retirados a los 10 minutos de su implementación. En el caso de la administración de solución de insulina; se perforó la piel con una microaguja e instantes después se aplicó durante 4h.

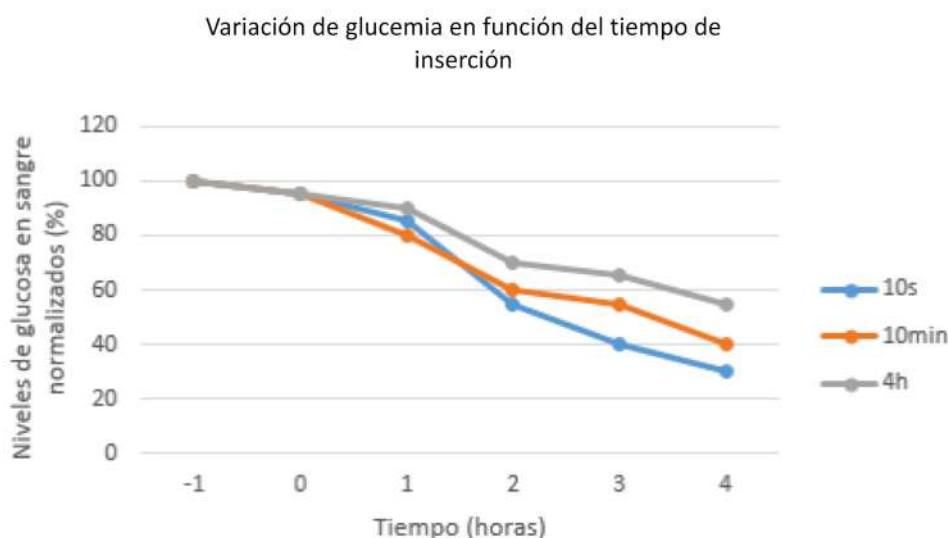


Figura 8.

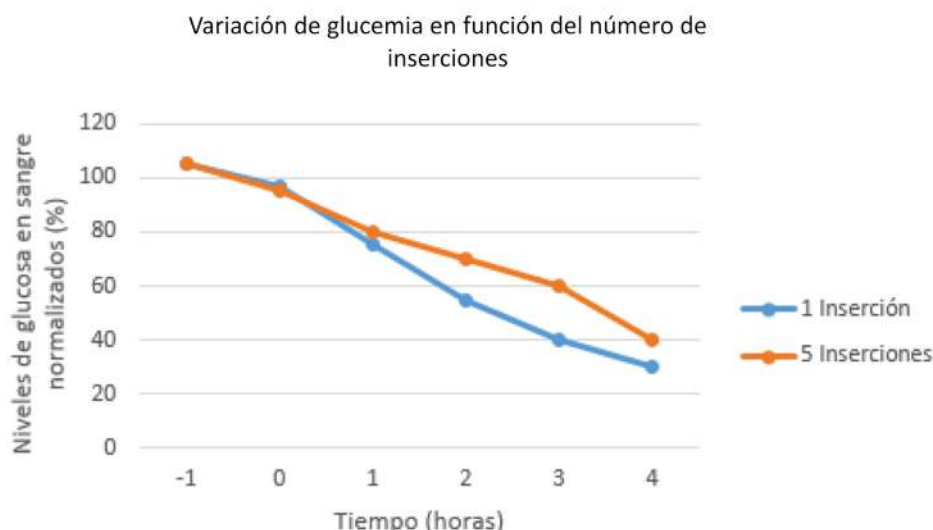


Figura 9.

Cuando las microagujas eran extraídas del cuerpo a los 10s producían una mayor caída de glucosa que si se quitaban a los 10 minutos, y estas a su vez actuaban de manera equivalente a cuando se extraían a las 4 horas (Fig. 8). Este hallazgo podría ser bastante importante para tratar las hiperglucemias graves, puesto que en primer lugar se podría poner un parche en un paciente durante pocos segundos para disminuir su glucemia rápidamente y después poner otro parche durante 4 horas o más para mantener estos niveles. Este hecho lo explicaron sugiriendo que podría deberse a que la luz de las agujas estuviese bloqueada, o a que la insulina se agregara al entrar en contacto con el metal inoxidable.

También observaron que si se insertaban las agujas múltiples veces (5 en el experimento), la reducción de glucosa era menor que si solamente se hacía 1 vez (Fig. 9). Plantearon la hipótesis de que si se pinchaba la piel múltiples veces disminuía su capacidad de absorción (49).

Otro estudio más reciente llamado "Microneedle-array patches loaded with hypoxia-sensitive vesicles provide fast glucose-responsive insulin delivery" fue realizado en la Universidad de California (EE.UU) publicado el 7 de julio de 2015 en la revista científica PNAS.

Este trabajo lo que se propuso fue crear un parche con una matriz de microagujas que no doliese a los usuarios que lo utilizarasen y que fuese de pequeño tamaño (apenas 1 cen-

tímetro cuadrado). El dispositivo que crearon estaba formado por vesículas sensibles a la glucosa (GRV) llenas de insulina y glucosa oxidasa. Estas GRV están formadas por dos componentes: ácido hialurónico, el cual es sensible a las situaciones de hipoxia, y 2-nitroimidazol (hidrofóbico) el cual es capaz de transformarse a 2-aminoimidazoles (hidrofílico) en situaciones de hipoxia.

Cuando se está en un estado de hiperglucemia se produce la oxidación de la glucosa, lo cual genera un ambiente hipóxico, dando lugar a la ruptura de la GRV provocando la liberación de insulina al medio (Fig. 10). Como consecuencia, se produce un control de la glucemia en el organismo, al pasar la insulina a los capilares sanguíneos o vasos linfáticos adyacentes distribuyéndose por todo el organismo.

Para observar si esta nueva tecnología funcionaba correctamente crearon 3 disoluciones con diferentes concentraciones de glucosa: 400mg/dl (situación de hiperglucemia) 100mg/dl (situación de normoglucemia) y 0mg/dl (nivel de control). Como resultado se pudo observar que la liberación de insulina por parte de la GRV era mucho más rápida en la muestra de hiperglucemia.

Una vez probados en el laboratorio realizaron un estudio con ratones a los cuales se les había generado una DM tipo 1 con Estreptozotocina. La dosis de insulina adminis-

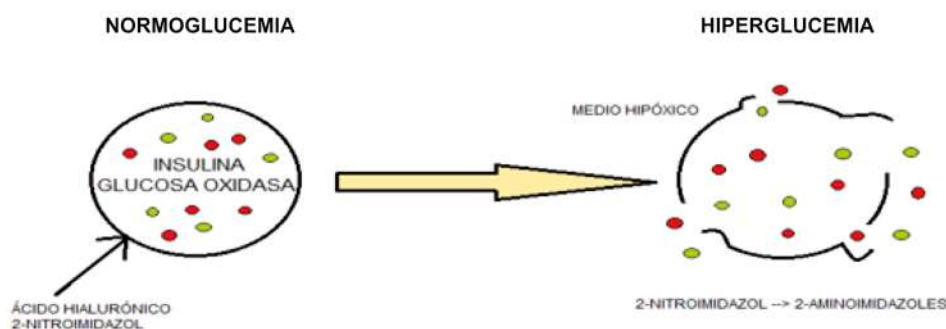
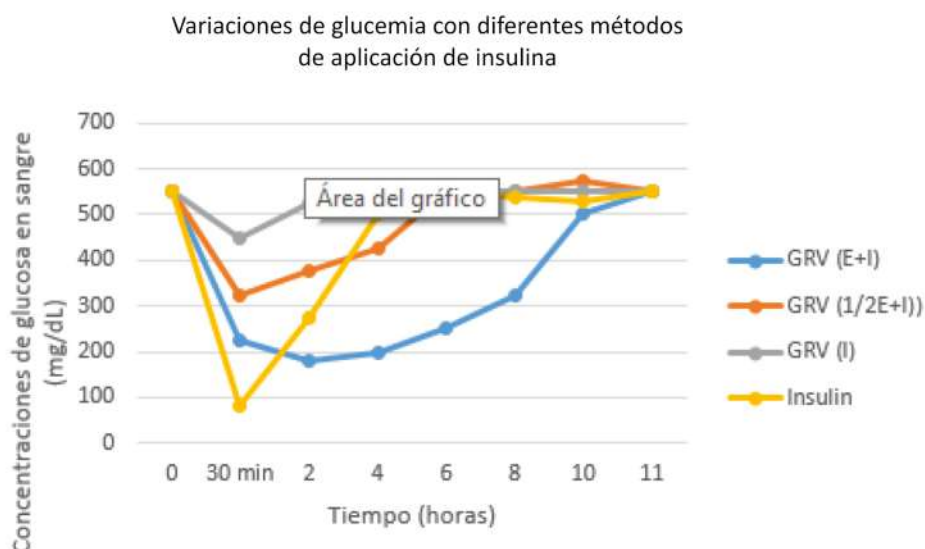


Figura 10.





**Figura 11.**

trada a cada ratón fue de 10 mg/kg. Se probaron varios métodos para la administración de insulina.

En primer lugar, la terapia con GRV que contenían en su interior insulina y enzimas consiguió reducir la glucemia hasta casi 200 mg/dl en apenas 30 minutos, manteniéndose en unos valores aceptables durante una gran parte del estudio.

En segundo lugar, la terapia con GRV que contenían la mitad de las enzimas e insulina, produjo un efecto bastante similar gráficamente a la anterior, siendo sus valores lógicamente más elevados.

La terapia con GRV que contenía solamente insulina disminuyó los niveles de glucemia, pero apenas durante los primeros 30 minutos, restableciéndose a partir de las 2 horas los valores iniciales.

Por último, la aplicación de insulina con microagujas dio lugar a una bajada muy brusca de la glucemia, pero los valores normoglicémicos duraron muy poco tiempo (Fig. 11). Este efecto sería semejante a la inyección de insulina con terapias de MDI que llevan a cabo a diario los diabéticos tipo 1.

Lo que también se analizó fue la cantidad de insulina en sangre hasta 24 horas después de haber iniciado el estudio. Los resultados eran equivalentes al nivel de glucosa, siendo la utilización de GRV (E+I) la terapia que consiguió tener los niveles de insulina más elevados.

Otro aspecto que tuvieron en cuenta fue las marcas que quedaban sobre la piel una vez retirados los parches inteligentes. Se realizaron fotografías a los 5 minutos, media hora y 6 horas después de retirarse. Se pudo observar cómo estas marcas se reducían drásticamente hasta desaparecer prácticamente en estas horas.

Los investigadores siguieron poniendo a prueba estos parches inteligentes y pensaron otra forma de evaluar si eran efectivos. Para ello cargaron las GRV con 5 mg/dl. Una vez aplicados los niveles de glucemia disminuyeron hasta 200 mg/dl. En este momento, colocaron un segundo parche con la misma cantidad de insulina. Lo que pretendían observar

era si se producían hipoglucemias, pero se demostró que nos niveles en lugar de disminuir se quedaban constantes en torno a los 200mg/dl durante un intervalo de tiempo más prolongado. Por el contrario, los parches con GVR (I) una vez que se colocó el segundo, seguían disminuyendo los valores hasta entrar en rangos de hipoglucemia grave.

Se puede deducir que las GRV que contienen en su interior enzima más glucosa serían las óptimas para el uso en personas, puesto que tendrían ese efecto deseado de disminuir la glucemia durante un largo periodo de tiempo mejorando la calidad de vida de los afectados. Además, el riesgo de hipoglucemia se observó que no es elevado y las dosis de insulina utilizadas serían menores que las del experimento (puesto que la insulina utilizada fue humana y la compatibilidad con los ratones es menor). Todo ello unido a la capacidad de reducir la glucemia rápidamente ante situaciones de hipoglucemias podría suponer un avance para el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 1 (50).

El estudio más reciente en cuanto a parches de insulina se refiere fue publicado en la revista «Nature Biomedical Engineering» el 3 de febrero de 2020 con el nombre de: «Glucose-responsive insulin patch for the regulation of blood glucosa in mice and minipigs».

En esta investigación el componente utilizado sensible a la glucosa fue el ácido fenilborónico (PBA). Este PBA cuando es expuesto a hiperglucemia, cambiaría su estructura por medio de una serie de reacciones químicas, lo cual se traduciría en una dilatación de las microagujas del parche, dando lugar a la perfusión de la insulina desde el parche al cuerpo del paciente.

Para la realización de su estudio utilizaron 2 tipos de parches: GR-MN (parches de microagujas sensibles a la glucosa) y CR-MN (parches de microagujas que no son sensibles a la glucosa.)

Su objetivo era la realización de un parche de insulina transdérmico removible de unos 5cm cuadrados. En primer lugar, utilizaron ratones y una vez que los resultados

fueron los esperados empezaron a utilizar cerdos (debido a que su piel es muy semejante a la de los seres humanos en estructura, grosor, cabello y cantidad de lípidos y colágeno) para probar sus parches de más de 25kg y consiguieron observar que se producía un control de glucosa durante aproximadamente 20h.

En cuanto a los resultados obtenidos con los ratones fueron muy semejantes a los estudios anteriores. Se crearon dos grupos para probar los dos tipos de parches. La glucemia disminuyó rápidamente una vez colocados hasta unos niveles por debajo de los 200 mg/dl. La normoglucemia se transformó en unas 4 horas en hiperglucemia en los ratones que utilizaron los CR-MN, mientras que este proceso se produjo a las 10h en los que se les implantó los GR-MN.

Además, para poner más a prueba ambos parches, se les inyectó una dosis de glucemia de 1,5g/kg a las 4h de su colocación. Los GR-MN demostraron que podían volver a disminuir la glucemia después de un leve tiempo en hiperglucemia en los ratones, después de varias horas tras el inicio de su uso. Los CR-MN no demostraron ninguna capacidad de reacción ante una ingesta de glucosa, aumentando sus niveles en sangre de manera gradual.

Por último, también aprovecharon para medir la insulina en sangre, pero esta vez inyectando 3 g/kg. Los niveles de insulina consiguieron aumentar después de esta sobrecarga a las 4 horas de la colocación del parche.

Una vez que vieron que los resultados en los ratones concordaban con los estudios realizados en años anteriores, quisieron utilizar a los cerdos, porque las diferencias con las personas son menores.

A los 2 tipos de parches se les incluyó la misma dosis de insulina (7mg). Para medir sus niveles de glucemia se les insertó un MCG Dexcom.

A las 2 horas del inicio de la prueba en ambos casos disminuyó la glucemia. A la hora de comer, se produjo un pico de hiperglucemia, pero en el caso de los GR-MN se consiguió volver a los 100 minutos a normoglucemia. Además, debido a su monitorización vieron cómo la concentración de glucosa se mantenía estable incluso durante la noche, hasta la comida del día siguiente.

Se les inyectó una solución de dextrosa intravenosa, dando como resultado una respuesta casi inmediata (20 minutos) de elevación de la concentración de insulina.

Para asegurarse de que las microagujas eran lo suficientemente resistentes, realizaron después de su eliminación de la piel, un barrido con un microscopio electrónico donde se pudieron observar muestras insignificantes de estas.

Por último, cabe recalcar en este estudio la no utilización de glucosa oxidasa, ya que se ha mostrado que esta puede transformarse durante en estas reacciones químicas en un subproducto químico llamado peróxido de hidrógeno, también conocido tradicionalmente como agua oxigenada, la cual es tóxica para el organismo.

Los investigadores vistos los buenos resultados obtenidos con los animales han solicitado la aprobación Agencia Ame-

ricana del Medicamento (FDA) para poder probarlos en personas (51).

Estas 4 tecnologías son actualmente las más investigadas y, por tanto, de las que más se ha redactado y publicado en las diferentes bases de datos. Aun así, se publican numerosos artículos, que si bien no son estudios de divulgación científica donde se comparan datos objetivos llevados a cabo con personas, sí que nos pueden sentar las bases para el desarrollo de futuras tecnologías para su aplicación a las personas diabéticas tipo 1.

### Relojes inteligentes/ smartwatch

Apple, una de las empresas tecnológicas más grandes que existen parece que ha mostrado interés en la creación de un reloj inteligente capaz de detectar los niveles de glucosa. Aún parecen solo rumores, pero la empresa solicitó una patente el 1 de septiembre de 2015 llamada "Arquitecturas de interruptores de referencia para la detección sin contacto de sustancias" (52-53).



*Ejemplo de smartwatch para el control de la glucosa. Fuente: tomato.cool*

Lo que se pretende hacer es un sistema óptico que realizaría espectrometría de absorción e incorporarlo a estos relojes inteligentes. Esta técnica consiste en emitir una luz con unas propiedades de longitud de onda y de energía que se conocen, sobre una muestra (es este caso sería la glucosa). Conforme la luz atraviesa una disolución con un soluto sus propiedades van cambiando, debido a que este soluto absorbe ciertas longitudes de ondas. Con estos datos se puede calcular la absorbancia de una disolución. Existe una relación exponencial entre la transmisión de luz a través de una sustancia y la concentración de dicha sustancia.

Una vez que se tiene este valor de absorbancia se podría comparar con la absorbancia que tienen ciertas disoluciones patrón (disoluciones las cuales se sabe que concentración de una sustancia hay en ella). Es decir que esta absorbancia se podría meter en una curva patrón donde se compararía como aumenta o disminuye la absorbancia en función de la concentración de una disolución.

En resumen, toda esta información iría programada en estos dispositivos de manera que el reloj emitiría una luz, esta atravesaría la muñeca de la persona, se recogería la

luz restante con un sensor que calcularía la absorbancia y daría como resultado la concentración de glucosa que tiene dicha persona.

Cada sustancia tiene una absorbancia diferente, ha esto se le conoce como huella digital espectral.

Es una técnica que dicho lo anterior parecería bastante sencilla de crear e implementar a un reloj, sin embargo, existen una serie de aspectos que hacen difícil su utilización. Cuando se aplica la luz sobre la piel, la luz no solo va a afectar a la glucosa, sino también al resto de sustancias que hay en nuestro organismo. Estas podrían impedir o interferir en la detección de la muestra objetivo. Además, la glucosa puede no estar repartida equitativamente entre el lugar en el que se toma la muestra y el resto del organismo.

Todo ello daría lugar a imprecisiones en el cálculo de la concentración de glucosa, y ello supondría que el paciente se administraría insulina o glucagón de manera incorrecta poniendo en riesgo su salud.

Debido a ello, Apple ha estado durante bastantes años corregir dichos errores mediante filtros distintos, detectores de infrarrojos de onda corta, emisores de luz más eficaces o sistemas de calibración continua.

Durante estos últimos años se han lanzado al mercado smartwatch de diferentes marcas que dicen medir la glucosa, pero es más que evidente que los resultados que estos muestran no son precisos.

Lograr el funcionamiento de esta nueva tecnología desarrollo supondría una mejora en la calidad de vida de las personas diabéticas muy grandes, puesto que ya no haría falta ningún método invasivo para detectar los niveles de glucosa a tiempo real, no sería necesarios más pinchazos en los dedos o tener que cambiar diferentes sensores subcutáneos cada cierto tiempo. Hasta el momento no se ha conseguido crear un dispositivo no invasivo que mida la glucemia de manera muy precisa que haya sido aprobado por la FDA (52).

## MiaoMiao

MiaoMiao es un transmisor de información sobre los niveles de glucosa del organismo.

Transmite los valores a un teléfono móvil que previamente tenga instaladas las aplicaciones compatibles (Tomato App, aunque puede funcionar con otras aplicaciones que mencionaremos más adelante). Es decir, los usuarios no tienen que estar escaneando continuamente el MCG para conocer sus cifras de glucosa.

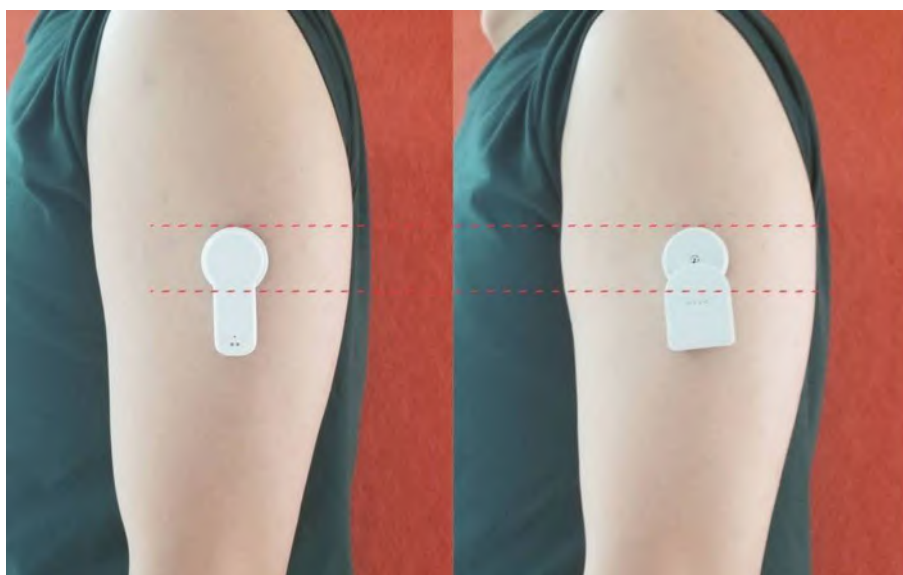
Es un complemento a los MCG puesto que es capaz de proporcionar los datos que estos no pueden transmitir o añade funciones de las que difieren. Un ejemplo es el caso del Free Style, este no posee alarmas y MiaoMiao complementa esta función.

Este transmisor no funciona por sí solo, es necesaria una aplicación.

Existen 2 modelos de transmisores el MiaoMiao 1 y el 2. Al ser un dispositivo más actualizado y avanzado el trabajo se centrará en el último modelo.

Este transmisor tiene las siguientes características:

1. Es capaz de recopilar la información sobre la glucemia cada 5 minutos, y unido a una aplicación como Tomato enviar alertas al teléfono móvil indicando que está muy elevada o baja, o bien si la tendencia ascendente o descendente está siendo muy rápida (lo que posibilitaría con un cierto margen de tiempo inyectarse insulina o consumir alimentos). Transmite la tendencia de la última hora, así como de las 3, 6, 12 y 24 horas.
2. Permite compartir los valores con otros dispositivos mediante Facebook Messenger, lo cual es muy útil para que los padres de niños pequeños tengan controlado en todo momento la glucosa de sus hijos. A esto se le denomina modo tutor, además los padres pueden gestionar desde sus móviles las alarmas.



Ejemplos de dispositivos MiaoMiao 1 y 2. Fuente: [blog.diabetesforo.com](http://blog.diabetesforo.com)

3. MiaoMiao 2 es más fino y, por tanto, más cómodo que MiaoMiao1, además la información que trasmite al teléfono móvil es más estable.
4. MiaoMiao2 es resistente al agua, lo cual es muy útil, ya que no es necesario estar pendiente de quitártelo cada vez que te duchas, mejorando, por tanto, la calidad de vida.
5. La batería del dispositivo es bastante duradera, siendo necesario recargarlo cada 2 semanas.
6. Se adapta a los diferentes usuarios en cuanto a su comodidad. Existe la posibilidad de unirlo al MCG y a la piel mediante una pegatina, o bien, si la piel es muy sensible, existe la opción de la utilización de un brazalete (más hipoalergénico que el de MiaoMiao 1).
7. Permite ver la concentración media de glucosa durante el día.
8. Realiza una estimación de la hemoglobina glicosilada.
9. Es necesario calibrarlo al menos 1 o 2 veces al día mediante una prueba de glucemia capilar.

MiaoMiao2 puede utilizarse junto a diferentes aplicaciones: Tomato App (Android + IOS), Xdrip (Android), Spike (IOS), Glimp App (Android) (54-55).

### Aplicaciones móviles

#### Tomato APP

Esta aplicación permite obtener los niveles de glucosa que hay en cada momento en el paciente diabético (que utiliza un MCG Freestyle Libre), actuando de manera conjunta con el MiaoMiao.

Todos los datos transmitidos por MiaoMiao serán recopilados y haciendo uso de los Tomato app genera una serie de cuadros y de gráficos, sobre el tiempo que se pasa en normogluceia, normogluceia, hipergluceia, la dosis de insulina utilizas, la medicación, el ejercicio y aspectos relacionados con la dieta.

Además, esta aplicación permite vincular el teléfono móvil con Apple Watch y Android Wear, lo cual permite, por lo que la concentración de glucosa se puede ver incluso más rápido.

Uno de los aspectos fundamentales es que tiene un sistema de alarma del cual carece el Freestyle Libre, por lo que se complementan bastante bien. Realiza estimaciones sobre la HbA1c. Permite saber a los usuarios la batería disponible en el MiaoMiao en cada momento (56).

#### Spike APP

Es una aplicación que únicamente está disponible para el sistema operativo IOS. Su objetivo es recopilar todos los datos enviados por el MCG.

Spike cuenta con la opción de calibración, pudiendo realizarlo en cualquier momento, e incluso es posible poner alarmas para que recuerde que es el momento de calibrar.

Al igual que Tomato app permite se puede vincular Spike con un smartwach.

Es una aplicación muy personalizable por los usuarios, ya que pueden elegir el tipo de letra, forma, disposición y apariencia de las gráficas. Por ejemplo, se pueden ajustar para que estas aparezcan con un límite superior de 350 mg/dl y un mínimo de 30 mg/dl. Se pueden poner alarmas que avisen de ciertos valores de glucosa. Se pueden introducir las dosis de insulina suministradas, así como los gramos de carbohidratos consumidos.

Spike también cuenta con la opción de cuidadores, lo que permite al cuidador ver la concentración de glucosa de la persona diabética tipo 1 exactamente igual que este la ve (57-58).

A parte de estas 2 aplicaciones, que son las más utilizadas y descargadas por los usuarios existen decenas de apps entre las que se encuentran Xdrip o Glimp. Todas ellas, con el paso del tiempo se han ido actualizando e incorporado funciones que no tenían. De este modo, no existen prácticamente diferencias entre ellas, solo el sistema operativo en el cual funciona y los diferentes comentarios o interacciones en la aplicación que hacen sus usuarios.

### CONCLUSIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad que actualmente no tiene cura, tiene un gran impacto socioeconómico y se espera que aumente su prevalencia en los próximos años. A pesar de las múltiples investigaciones que se han llevado a cabo se desconoce su etiología exacta, y un tratamiento definitivo.

El por ello que, especialmente a partir de la 1ª década de los 2000 se están realizando estudios para intentar mejorar la tecnología de la que se dispone. Estas investigaciones se están centrando sobre todo en la forma de medir la glucosa y de administrar la insulina.

El avance que en primer lugar permitió a los pacientes no tener que estar constantemente pinchándose los dedos fue el monitor continuo de glucosa. A continuación, se desarrollaron las bombas de insulina evitando de este modo las múltiples dosis de insulina de manera subcutánea. Por último, de la aplicación conjunta de estas dos tecnologías surgen los sistemas de páncreas artificiales. Estos 3 métodos debido a las diferentes y numerosas evidencias científicas se comercializan para la utilización de los usuarios.

Mientras tanto, se ha estado indagando en cómo reducir el tamaño y aumentar la comodidad de estos dispositivos.

Estas nuevas tecnologías han supuesto un avance muy importante con respecto a las plumas de insulina y los glucómetros que los diabéticos vienen utilizando desde hace décadas para el control de su glucemia. Se ha demostrado que son capaces de mejorar el control glucémico, el nivel de HbA1c, la satisfacción y comodidad de los usuarios, disminuir el número de hipogluceias, así como efectos adversos a corto y largo plazo. Todos estos beneficios, lógicamente aumentan cuanto mayor sea el tiempo que se lleven puestos estos dispositivos.



A pesar de todo ello, es necesario una educación diabetológica por parte de todos los profesionales sanitarios. Especialmente, es un tema de interés para los enfermeros, puesto que la diabetes es una enfermedad que se aborda de manera constante y prolongada en su mayoría por la enfermería de atención primaria.

La enfermería debería ser la primera línea de actuación para enseñar a todos estos pacientes, integrando conocimientos sobre la diabetes no solo en la parte tecnológica que es la que se trata en el documento, sino también últimas evidencias científicas sobre la alimentación y el ejercicio físico.

Además de la educación, sería preciso que los dispositivos mejorasen su efectividad, que redujesen el número de calibraciones necesarias, disminuir su tamaño para ser más cómodos y disminuir o mejorar las reacciones cutáneas que en ocasiones provocan en el usuario.

Todas estas tecnologías son un avance indiscutiblemente para tratar la diabetes, pero es fundamental seguir desarrollando métodos para medir la glucosa y administrar la insulina que sean menos invasivos que los actuales, o directamente que no lo sean. Todo ello sin olvidar que estos métodos son paliativos, habría que seguir investigando en buscar un método mediante el cual los pacientes sinteticen sus propias hormonas pancreáticas.

En definitiva, aún quedan nuevos retos hacia la consecución de nuevos dispositivos más eficientes, eficaces y efectivos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Redes A entrada: Diabetes tipo 1 y tipo 2, definición y diferencias. [Internet]. Asociación Diabetes Madrid. 2017 [citado 20 de Septiembre de 2020]. Disponible en: <https://diabetesmadrid.org/diabetes-tipo-1-tipo-2-definicion-diferencias/>
2. Diabetes mellitus (DM) - Trastornos endocrinológicos y metabólicos [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado 20 de Septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/trastornos-endocrinologicos-y-metabolicos/diabetes-mellitus-y-trastornos-del-metabolismo-de-los-hidratos-de-carbono/diabetes-mellitus-dm>
3. Villares JMM. [Internet]. [citado 21 de Septiembre de 2020]. Diabetes mellitus tipo 1 en niños y adolescentes. : 10.
4. El riesgo de diabetes asociado al sobrepeso varía en función de la raza - Asociación Diabetes Madrid [Internet]. [citado 21 de Septiembre de 2020]. Disponible en: <https://diabetesmadrid.org/el-riesgo-de-diabetes-asociado-al-sobrepeso-varia-en-funcion-de-la-raza/>
5. La diabetes en cifras [Internet]. La Vanguardia. 2016 [citado 22 de Septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.lavanguardia.com/vida/20161114/411850118392/diabetes-cifras-dia-mundial.html>
6. Diabetes tipo 1 [Internet]. Diabetes tipo 1 - DM1. [citado 22 de Septiembre de 2020]. Disponible en: <http://www.diabetestipo1.es/blog.php?ver=1>
7. Federación Internacional de Diabetes - Diabetes tipo 1 [Internet]. [citado 22 de Septiembre de 2020]. Disponible en: <https://idf.org/aboutdiabetes/type-1-diabetes.html>
8. Diabetes F para la. Tratamiento de insulina [Internet]. [citado 25 de Septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.fundaciondiabetes.org/infantil/181/tratamiento-de-insulina-ninos>
9. Sistemas de monitorización continua de glucosa [Internet]. [citado 1 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.fundaciondiabetes.org/general/articulo/173/sistemas-de-monitorizacion-continua-de-glucosa>
10. Monitorización continua de glucosa y calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 | Conocimiento Enfermero [Internet]. [citado 15 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.conocimiento-enfermero.es/index.php/ce/article/view/84>
11. Giménez M, Díaz-Soto G, Andía V, de Adana R, García-Cuartero B. [Internet]. [citado 2 de Septiembre de 2020]. DOCUMENTO DE CONSENSO SED-27 Junio 2016 SEEP SOBRE EL USO DE LA MCG EN ESPAÑA. :32. <http://www.acdiabetis.org/docs/consens/consenso-SED-MCG.pdf>
12. Sistemas de Monitorización Continua de Glucosa DEXCOM [Internet]. Novalab - Soluciones en Diabetes y Diagnóstico Rápido. 2017 [citado 3 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.novalab.es/sistemas-monitorizacion-continua-glucosa-dexcom>
13. Beta. Diferencias entre Dexcom G4 y Dexcom G5 [Internet]. Siendo célula beta. 2018 [citado 3 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://siendocelulabeta.com/2018/05/15/diferencias-entre-dexcom-g4-y-dexcom-g5/>
14. LibreLink - Diabetes app | Freestyle Libre [Internet]. [citado 4 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.freestylelibre.es/libre/productos/librelink.html>
15. Diabetes F para la. Bomba de insulina [Internet]. [citado 26 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.fundaciondiabetes.org/infantil/185/bomba-de-insulina-ninos>
16. Bombas de insulina [Internet]. Asociación Diabetes Madrid. [Internet]. [citado 26 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://diabetesmadrid.org/bombas-de-insulina/>
17. Advances in artificial pancreas systems | Science Translational Medicine [Internet]. [citado 10 de Septiembre de 2020]. Disponible en: [https://stm.sciencemag.org/content/11/484/eaaw4949?utm\\_source=TrendMD&utm\\_medium=cpc&utm\\_campaign=TrendMD](https://stm.sciencemag.org/content/11/484/eaaw4949?utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=TrendMD)
18. Ardid Valero C. Emulación de situaciones de riesgo en un páncreas artificial: soluciones [Internet]. [citado 14 de Septiembre de 2020]. Disponible en: <http://oa.upm.es/44520/>

19. Investigan un parche de insulina «inteligente» para tratar la diabetes - Asociación Diabetes Madrid [Internet] [citado 19 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://diabetesmadrid.org/investigan-un-parche-de-insulina-inteligente-para-tratar-la-diabetes/>
20. Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, Hofer S, Rosenbauer J, Holl R. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* [Internet] [citado 15 de octubre de 2020]; 12(1):11-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20337978/>
21. Fundación RedGDPS [Internet]. [citado 15 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.redgdps.org/>
22. Klonoff DC, Parkes JL, Kovatchev BP, Kerr D, Bevier WC, Brazg RL, et al. Investigation of the Accuracy of 18 Marketed Blood Glucose Monitors. *Diabetes Care*. [Internet] [citado 15 de octubre de 2020]; 41(8):1681-8.
23. Factores predictivos del uso y del beneficio de la monitorización continua de la glucosa en la diabetes tipo 1 - PubMed [Internet]. [citado 11 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19675206/>
24. Bode BW, Battelino T. Continuous Glucose Monitoring in 2012. *Diabetes Technology & Therapeutics*. [Internet] [citado 18 de octubre de 2020]; 15(S1): S-13.
25. Wong JC, Foster NC, Maahs DM, Raghinaru D, Bergental RM, Ahmann AJ, et al. Real-time continuous glucose monitoring among participants in the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care*. [Internet] [citado 15 de octubre de 2020]; 37(10):2702-9.
26. Foster NC, Miller KM, Tamborlane WV, Bergenstal RM, Beck RW. Continuous Glucose Monitoring in Patients With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections. *Diabetes Care*. [Internet] [citado 15 de octubre de 2020]; 39(6):e81-2.
27. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA*. [Internet] [citado 15 de octubre de 2020]; 317(4):371-8.
28. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, et al. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet] [citado 15 de octubre de 2020]; 317(4):379-87.
29. Riddlesworth T, Price D, Cohen N, Beck RW. Hypoglycemic Event Frequency and the Effect of Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 1 Diabetes Using Multiple Daily Insulin Injections. *Diabetes Ther*. [Internet] [citado 15 de octubre de 2020]; 8(4):947-51.
30. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. [Internet] [citado 15 de octubre de 2020]; 388(10057): 2254-63.
31. Giménez M, Díaz-Soto G, Andía V, de Adana R, García-Cuartero B. DOCUMENTO DE CONSENSO SED-[Internet] [citado 15 de octubre de 2020]; SEEP SOBRE EL USO DE LA MCG EN ESPAÑA.
32. Patrascioiu I, Quirós C, Ríos P, Ruíz M, Mayordomo R, Conget I, et al. Transitory Beneficial Effects of Professional Continuous Glucose Monitoring on the Metabolic Control of Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*. [Internet] [Citado 15 de octubre de 2020]; 16(4):219-23.
33. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social [Internet] [citado 23 de octubre de 2020]; <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/CarteraDeServicios/ContenidoCS/docs/Resolucionglucosadultos.pdf>
34. Azevedo S, Saraiva J, Caramelo F, Fadiga L, Barros L, Baptista C, et al. [The Impact of Prolonged Use of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in the Control of Type-1 Diabetes]. *Acta Med Port*. [Internet] [citado 15 de octubre de 2020]; 32(1):17-24.
35. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-anal... - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 3 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22777524>
36. Blair J, McKay A, Ridyard C, Thornborough K, Bedson E, Peak M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in children and young people at diagnosis of type 1 diabetes: the SCIPI RCT. *Health Technol Assess*. [Internet] [citado 15 de octubre de 2020]; 22(42):1-112.
37. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, Kordonouri O, Binder E, Schierloh U, et al. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA*. [Internet] [citado 15 de octubre de 2020]; 318(14):1358-66.
38. Colino E, Martín-Frías M, Yelmo R, Álvarez MÁ, Roldán B, Barrio R. Impact of insulin pump therapy on long-term glycemic control in a pediatric Spanish cohort. *Diabetes Res Clin Pract*. [Internet] [citado 15 de octubre de 2020]; 113:69-76.
39. Does treatment with an insulin pump improve glycaemic control in children and adolescents with type 1 diabetes? A retrospective case-control study. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 4 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25327782>
40. Weisman A, Bai J-W, Cardinez M, Kramer CK, Perkins BA. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised

- controlled trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. [Internet] [citado 19 de octubre de 2020];5(7):501-12.
41. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, Allen JM, Hartnell S, Wilinska ME, et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet*. [Internet] [citado 19 de octubre de 2020];392(10155):1321-9.
42. Abitbol A, Rabasa-Lhoret R, Messier V, Legault L, Smaoui M, Cohen N, et al. Overnight Glucose Control with Dual- and Single-Hormone Artificial Pancreas in Type 1 Diabetes with Hypoglycemia Unawareness: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Technol Ther*. [Internet] [Citado 19 de octubre de 2020];20(3):189-96.
43. Dassau E, Pinsker JE, Kudva YC, Brown SA, Gondhalekar R, Dalla Man C, et al. Twelve-Week 24/7 Ambulatory Artificial Pancreas With Weekly Adaptation of Insulin Delivery Settings: Effect on Hemoglobin A1c and Hypoglycemia. *Diabetes Care*. [Internet] [citado 19 de octubre de 2020];40(12):1719-26.
44. Cameron FM, Ly TT, Buckingham BA, Maahs DM, Forlenza GP, Levy CJ, et al. Closed-Loop Control Without Meal Announcement in Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. [Internet] [citado 19 de octubre de 2020];19(9):527-32.
45. Dassau E, Renard E, Place J, Farret A, Pelletier M-J, Lee J, et al. Intraperitoneal insulin delivery provides superior glycaemic regulation to subcutaneous insulin delivery in model predictive control-based fully-automated artificial pancreas in patients with type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetes Obes Metab*. [Internet] [citado 19 de octubre de 2020];19(12):1698-705.
46. El-Khatib FH, Balliro C, Hillard MA, Magyar KL, Ekhlaspour L, Sinha M, et al. Home use of a bihormonal bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes: a multicentre randomised crossover trial. *Lancet*. [Internet] [citado 19 de octubre de 2020];389(10067):369-80.
47. Pinsker JE, Laguna Sanz AJ, Lee JB, Church MM, Andre C, Lindsey LE, et al. Evaluation of an Artificial Pancreas with Enhanced Model Predictive Control and a Glucose Prediction Trust Index with Unannounced Exercise. *Diabetes Technol Ther*. [Internet] [citado 19 de octubre de 2020];20(7):455-64.
48. Boughton CK, Hovorka R. Advances in artificial pancreas systems. *Science Translational Medicine* [Internet] [citado 10 de agosto de 2020];11(484). Disponible en: <https://stm.sciencemag.org/content/11/484/eaw4949>
49. Ito Y, Nakahigashi T, Yoshimoto N, Ueda Y, Hamasaki N, Takada K. Transdermal insulin application system with dissolving microneedles. *Diabetes Technol Ther*. [Internet] [citado 19 de octubre de 2020];14(10):891-9.
50. Yu J, Zhang Y, Ye Y, DiSanto R, Sun W, Ranson D, et al. Microneedle-array patches loaded with hypoxia-sensitive vesicles provide fast glucose-responsive insulin delivery. *PNAS* [Internet] [citado 19 de octubre de 2020];112(27):8260-5.
51. Yu J, Wang J, Zhang Y, Chen G, Mao W, Ye Y, et al. Glucose-responsive insulin patch for the regulation of blood glucose in mice and minipigs. *Nature Biomedical Engineering*. [Internet] [citado 19 de octubre de 2020];1-8.
52. Thursday MC, August 23, 2018, PT 04:24 am. Apple patent hints at non-invasive glucose monitoring tech for Apple Watch [Internet]. *AppleInsider*. [Internet] [citado 11 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://appleinsider.com/articles/18/08/23/apple-patent-suggests-work-on-non-invasive-glucose-monitoring-tech>
53. United States Patent Application: 0180238794 [Internet]. [citado 11 de septiembre de 2020]. Disponible en: [http://appft.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect1=PTO2&Sect2=HITOFF&u=%2Fmetahtml%2FPTO%2Fsearch-adv.html&r=16&p=1&f=G&l=50&d=PG01&S1=\(apple.AANM.+AND+20180823.PD.\)&OS=aanm/apple+and+pd/8/23/2018&RS=\(AANM/apple+AND+PD/20180823\)](http://appft.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect1=PTO2&Sect2=HITOFF&u=%2Fmetahtml%2FPTO%2Fsearch-adv.html&r=16&p=1&f=G&l=50&d=PG01&S1=(apple.AANM.+AND+20180823.PD.)&OS=aanm/apple+and+pd/8/23/2018&RS=(AANM/apple+AND+PD/20180823))
54. MiaoMiao Smart Reader para FreeStyle Libre [Internet]. [citado 28 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://miaomiao.cool/>
55. vivetudiabetes. Testando Miao – Qué es y mis impresiones. [Internet]. *Vive tu diabetes*. [Internet] [citado 28 de Agosto de 2020]. Disponible en: <https://santospatricia.wordpress.com/2018/10/16/testando-miao-miao-que-es-y-mis-impresiones/>
56. Tomato App – The Smarter Way to get a CGM for Diabetics! [Internet]. [citado 1 de septiembre de 2020]. Disponible en: <http://tomato.cool/>
57. Spike - Change the way you manage your diabetes [Internet]. [citado 4 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://spike-app.com/#features1>
58. Beta. Spike, una aplicación que lee tu glucemia [Internet] [citado 4 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://siendocelulabeta.com/2018/04/27/spike-una-aplicacion-que-lee-tu-glucemia/>