



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Tesis doctoral

VALIDACIÓN CLÍNICA INICIAL DE UN SISTEMA DE PÁNCREAS ARTIFICIAL CON CONTROLADOR BASADO EN REGLAS

Autor: Ismael Capel Flores

Licenciado en Medicina

Directora: Mercedes Rigla Cros

Doctora en Medicina

Profesora Asociada. Departament de Medicina. UAB

Tutor: Ferran Segura Porta

Doctor en Medicina

Profesor Emérito. Departament de Medicina. UAB

Programa de doctorado en Medicina

Departament de Medicina



2017

Mercedes Rigla Cros, doctora en Medicina, profesora asociada del Departament de Medicina de la UAB y directora del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitari Parc Taulí de Sabadell,

CERTIFICA

Que la Tesis Doctoral titulada “**VALIDACIÓN CLÍNICA INICIAL DE UN SISTEMA DE PÁNCREAS ARTIFICIAL CON CONTROLADOR BASADO EN REGLAS**” ha sido realizada bajo su dirección por **Ismael Capel Flores**, licenciado en Medicina, y reúne los requisitos necesarios de originalidad y calidad para su defensa pública para optar al grado de doctor en Medicina.



Dra. M. Rigla

Sabadell, 28 de febrero de 2017.

ÍNDICE

Agradecimientos.....	9
Listado de abreviaturas.....	11
1. Antecedentes.....	13
1.1. La diabetes mellitus	
1.1.1. Homeostasis de la glucemia	
1.1.2. Definición de diabetes mellitus, clasificación y epidemiología	
1.1.3. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1	
1.1.4. Impacto del control glucémico en la incidencia de complicaciones y limitaciones para conseguir un control óptimo.	
1.2. El control glucémico en lazo cerrado	
1.2.1. Concepto de lazo cerrado y páncreas artificial	
1.2.2. Componentes de un sistema de páncreas artificial	
1.2.2.1. Sensores continuos de glucosa	
1.2.2.2. Bombas de infusión continua subcutánea de insulina	
1.2.2.3. Algoritmos de control	
1.2.3. Estudios clínicos con páncreas artificial	
1.3. Desarrollo de un algoritmo predictivo y basado en reglas (pRBA) para el control glucémico de pacientes con diabetes tipo 1	
2. Hipótesis y objetivos.....	75
2.1. Hipótesis	
2.2. Objetivos	
3. Material y métodos.....	81
3.1. Diseño del estudio clínico de validación intrahospitalaria del algoritmo pRBA	
3.1.1. Selección de sujetos	
3.1.2. Descripción de las intervenciones	
3.2. Plan de análisis estadístico	
4. Resultados.....	89
4.1. Características clínicas de los sujetos incluidos	
4.2. Datos de exactitud de los sensores continuos de glucosa	
4.3. Análisis del control glucémico nocturno	
4.4. Análisis del control glucémico prandial del desayuno	

4.5.	Variabilidad glucémica	
4.6.	Dosis de insulina	
5.	Discusión.....	111
6.	Conclusiones.....	121
7.	Producción científica.....	125
8.	Referencias.....	139

“Desafortunado el científico que sólo tenga ideas claras en la cabeza”
Louis Pasteur 1822-1895

“No discutamos, calculemos”
Gottfried Leibniz 1646-1716

AGRADECIMIENTOS

En los agradecimientos de las tesis es frecuente la frase “Esta investigación no hubiera podido realizarse sin la ayuda de...”. En este caso este encabezamiento se quedaría corto, pues para realizar el ensayo clínico expuesto en esta tesis doctoral ha sido indispensable, no sólo la ayuda, sino la implicación profunda de muchas personas de muy variados ámbitos del conocimiento. Mi más profundo agradecimiento a todas ellas.

En primer lugar mi agradecimiento a la Dra. Mercedes Rigla, directora de esta tesis y mi “jefa” en el día a día clínico. La Dra. Rigla ha sido pionera en nuestro medio en la aplicación de la tecnología, y en especial de la inteligencia artificial, al campo de la diabetes pero su prestigio y su nivel académico no le impiden ser una persona cercana y accesible con la que trabajar “codo a codo”. De las múltiples enseñanzas que nos ha transmitido a sus alumnos/colaboradores destacaría el de la necesidad de rigor y honestidad en el trabajo, tanto en la clínica como en la investigación.

Muchas gracias a Belén Pons. Belén es de aquellas personas buenas y amables por naturaleza y siempre está dispuesta a poner su extraordinaria inteligencia y conocimientos informáticos a tu servicio para sacarte de los más variados apuros. Ella ha realizado buena parte de los cálculos de mayor complejidad matemática, de los que yo soy incapaz, necesarios para esta investigación.

Mi agradecimiento y admiración al personal del GBT de la UPM. A M. Elena Hernando, Gema García, Agustín Rodríguez, Fernando García, Iñaki Martínez, Carmen Pérez y Enrique J. Gómez. Ellos son los verdaderos “padres” del algoritmo que testamos clínicamente en Sabadell; ingenieros que ponen sus privilegiados cerebros al servicio de la humanidad para mejorar realmente la vida de las personas con diabetes.

Gracias al Dr. Ferran Segura, que nos ha tutorizado en los aspectos más formales para la elaboración de la tesis.

Gracias a mis compañeros en el trabajo de campo clínico de este estudio: a David Subías, que fue mi R grande en Sant Pau y con quien compartimos actualmente el día a día hospitalario. Él, Mercedes y yo administramos “mano a mano” los más de 1400 bolus de insulina necesarios para “ejecutar” las recomendaciones del algoritmo. Compartimos esas noches memorables con las magníficas enfermeras Imma Gallach y Montse Aguilar, que realizaron todas las extracciones de sangre necesarias, analizaron sangre en el YSI, prepararon las comidas de los pacientes... todo literalmente por amor a la ciencia y bondad natural.

Gracias a los 10 pacientes participantes en este estudio. Su paciencia y amabilidad han sido antológicas. El entusiasmo con el que participaron ha facilitado enormemente el trabajo.

Muchas gracias a mis compañeros de trabajo en el Servei d'Endocrinologia del Taulí: a Assumpta Caixàs, que siempre me anima en mis crisis vocacionales científico-clínicas, al resto de adjuntos (Olga Giménez, Jaume Arroyo, Albert Cano, José Miguel González, Raquel Tirado, Lara Albert, Roser Trallero, Laia Casamitjana), a las residentes (Irene Berges, Isabel Mazarico) y al personal de enfermería/podología/dietistas/administrativo (Edita, Dioni, Ana, Isabel, Marta, Rocío, Xavi, Antonia, Marina, Amelia, Coral, Yolanda, Alba, Araceli, Teresa, Ángeles, Cristina) porque en general hacen que, pese a las adversidades, el día a día sea muy divertido.

Muchas gracias a quienes fueron mis adjuntos en Sant Pau y de los que adquirí buena parte de lo que soy como médico. Gracias a JM Pou, Susan Webb, Rosa Corcoy, Toni Pérez, Alberto de Leiva, JM Cubero. Muchas gracias también a quienes fueron mis CoRs en Sant Pau (mayores y menores) pues de vosotros también he aprendido mucho: MJ Barahona, N Sucunza, L Sojo, S Torrejón, B Biagetti, I Vinagre, L Santos, I Saigí, C Colom, A Aulinas.

Muchas gracias a mis padres (Francisco y Encarna) que, desafortunadamente, no tuvieron acceso a la educación pero siempre fueron conscientes de que ésta era la única vía para alcanzar cierto grado de libertad y se esforzaron, denodadamente, para que sus hijos sí pudieran tenerla. Gracias a mi hermano Javier, mucho mejor dotado que yo para la tecnología y que siempre me echa una mano en ese campo.

Muchas gracias a mi familia; a mi esposa Marta y a mis niños Cèlia, Guiu y Bruna, porque el trabajo siempre me quita demasiado tiempo que os debo a vosotros.

La investigación contó con financiación pública del Instituto de Salud Carlos III (Proyectos ISCIII 09/01255, 09/01318) y de la Fundació Parc Taulí (Beca CIR). La empresa Novolab Ibérica S.A.L. facilitó de forma desinteresada las microinfusoras de insulina utilizadas en los experimentos.

La Sociedad Española de Diabetes (SED) otorgó a Ismael Capel la Ayuda a Proyectos de Investigación Clínica en Diabetes dirigidos por jóvenes investigadores (2014) para proseguir con la investigación en páncreas artificial.

LISTADO DE ABREVIATURAS

ADR Absolute relative deviation

ADDR Average daily risk range

ATP Trifosfato de adenosina

AUC Área bajo la curva

CEIC Comité Ético de Investigación Clínica

CGMS Continuous Glucose Monitoring System

CG-EGA Continuous Glucose Error Grid Analysis

CONGA Continuous overlapping net glycemic action

CVGA Control-Variability Grid Analysis

DCCT The Diabetes Control and Complications Trial

EDIC Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications

EGA Error Grid Analysis

GH Hormona del Crecimiento

GLP1 Péptido Similar al glucagon 1

GAD65 Anticuerpo contra la decarboxilasa del ácido glutámico

GRADE Glycemic risk assessment in diabetes equation

HbA1c Hemoglobina glicosilada

HBGI High blood glucose index

HLA Antígeno mayor de histocompatibilidad

IA2 Anticuerpo contra las tirosina fosfatasas

IOB Insulin on Board

ISCI infusión subcutánea continua de insulina

JDRF Juvenile Diabetes Research Foundation

LADA *Latent Autoimmune Diabetes of Adult*

LBGI *Low blood glucose index*

LI *Índice de labilidad*

MAG *Mean absolute glucose*

MAGE *Mean amplitude of the largest glycaemic excursions*

MARD *Mean absolute relative deviation*

MODY *Madurity Onset Diabetes of the Young*

MPC *Control con Predicción basada en Modelo*

NEJM *New England Journal of Medicine*

NIR *Near InfraRed Analysis*

NPH *Neutral Protamine Hagedorm*

PID *Proporcional-Integral-Derivativo*

pRBA *Predictive Rule-Based Algorithm*

pROC *Predicted Rate of Change*

YSI *Analizador de glucosa YSI STAT Plus-2300*

1. ANTECEDENTES

1.1. La Diabetes mellitus

1.1.1. Homeostasis de la glucemia

La glucosa es una molécula fundamental en el metabolismo energético de los seres humanos. El mantenimiento de su concentración plasmática estable, en torno a 60-120 mg/dl y evitando especialmente la hipoglucemia, es de suma importancia para el correcto funcionamiento de aparatos y sistemas, por lo que se han generado numerosos mecanismos fisiológicos para intentar mantenerla (1).

Las fuentes de glucosa son fundamentalmente la ingesta y la producción hepática en los periodos interprandiales. La glucosa circula por el plasma y es captada a nivel celular, principalmente mediante la acción de la insulina, para ser oxidada y producir energía en forma de trifosfato de adenosina (ATP) o para ser almacenada.

Tras la ingesta de hidratos de carbono, en forma de azúcares simples o de polímeros como el almidón y otros hidratos de carbono complejos que se digieren para generar glucosa, se produce una ligera elevación de la glucemia que estimula la secreción de insulina por parte de la célula beta pancreática. Por otra parte, a nivel del tracto digestivo, se producen varias señales hormonales indicando que se ha comido (hormonas incretinas), siendo la principal la producción de péptido similar al glucagón-1 (GLP1) en íleo y colon, que estimulan la secreción de insulina, reducen la de glucagón y enlentecen el vaciamiento gástrico. La glucosa captada a nivel tisular se oxida de forma inmediata para producir energía, si es necesario, o se almacena en forma de glucógeno (polímero de glucosa) a nivel hepático o muscular, o en forma de grasa en tejido adiposo.

En los periodos interprandiales la concentración de glucosa se mantiene fundamentalmente por la producción hepática de glucosa. Ésta se realiza a expensas de la degradación del glucógeno (glucogenolisis) o de la producción *de novo* de glucosa (neoglucogénesis) a partir de aminoácidos, lactato o glicerol. La producción hepática de glucosa está favorecida por la acción del

glucagón, del cortisol, de las catecolaminas y de la hormona del crecimiento, e inhibida por la insulina.

En las situaciones en que haya una deplección severa de glucosa en el organismo, por ejemplo por ayuno prolongado o por una dieta restrictiva en hidratos de carbono; o en aquellas ocasiones en que haya una insulinopenia severa que no permita la captación tisular de glucosa, el metabolismo energético pasa a depender fundamentalmente del catabolismo de las grasas. En esta situación, la degradación de los ácidos grasos genera cuerpos cetónicos (fundamentalmente acetoacetato e hidroxibutirato) que pueden ser utilizados como sustrato energético por el sistema nervioso central (que sólo puede utilizar glucosa o cuerpos cetónicos) pero que tienen como inconveniente una acidificación del medio interno, pudiendo generar una cetoacidosis.

La insulina es la hormona principal en la regulación fisiológica de la glucemia. Se trata de una estructura proteica formada por dos cadenas peptídicas con un total de 51 aminoácidos, producida en la célula beta del islote de Langerhans pancreático. Su acción fundamental es permitir la captación tisular de glucosa, principalmente a nivel del tejido adiposo y del músculo estriado y favorecer la síntesis de glucógeno a nivel hepático. La célula beta libera insulina en base a la glucemia, de la que realiza una medición continua (cada pocos segundos) con una precisión estimada en 2 mg/dl (1). La liberación de insulina tiene un patrón clásico en dos fases: una primera fase rápida que se produce en los primeros 15 minutos tras iniciar la ingesta y que se realiza utilizando insulina previamente sintetizada y almacenada en gránulos, y una segunda fase prolongada y sostenida que corresponde a insulina que se va sintetizando *de novo*. Esta secreción prolongada mantiene una cierta insulinemia basal que controla la producción hepática de glucosa en los periodos interprandiales. En los últimos años se ha documentado que esta secreción basal se realiza de forma pulsátil mediante micropulsos aproximadamente cada 5 minutos. En la cadencia de estos pulsos se ha implicado una regulación paracrina por parte del glucagón y la somatostatina. El deterioro de la pulsatilidad en la secreción se ha propuesto como un posible mecanismo favorecedor de la aparición de diabetes mellitus tipo 2 (2,3).

Si se observa el perfil fisiológico de secreción de insulina en 24 horas, se puede ver una secreción basal durante todo el periodo con unos picos en respuesta a cada una de las ingestas principales (figura1) (4). El péptido C es un polímero de aminoácidos cosecretado equimolarmente por la célula beta junto a la insulina. En pacientes tratados con insulina exógena sirve para estimar la secreción de insulina nativa que conserva el sujeto.

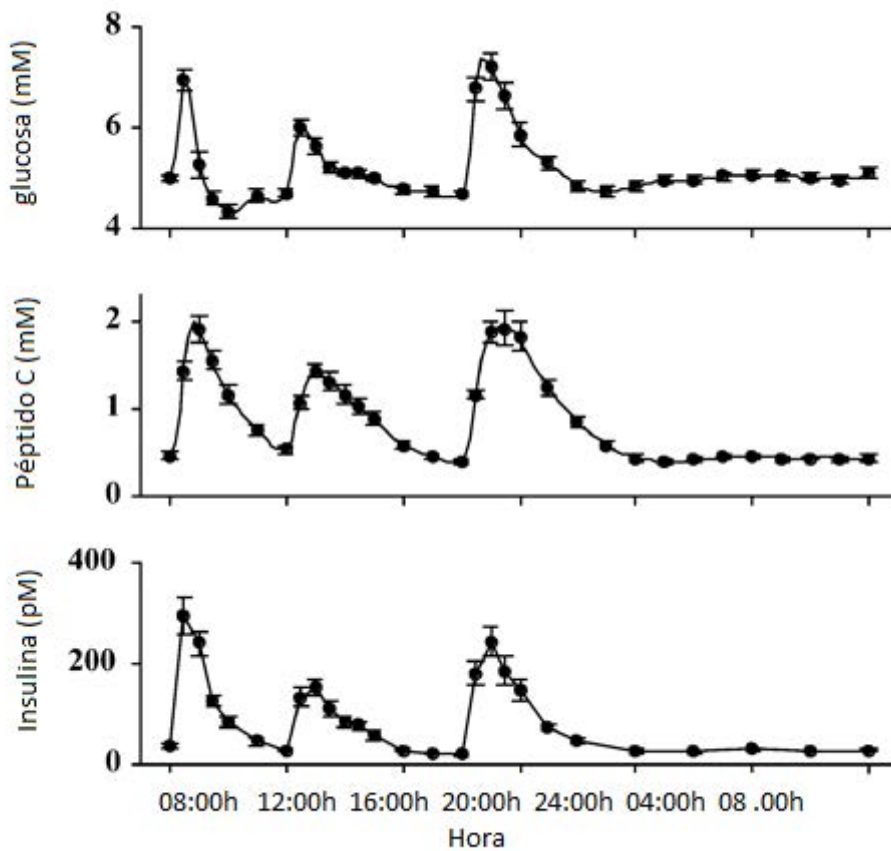


Figura 1. Glucemia, niveles de péptido C e insulinemia en un periodo de 24 horas en sujetos sanos. Adaptado de (4).

1.1.2. Definición de diabetes mellitus, clasificación y epidemiología.

La diabetes mellitus es una enfermedad muy heterogénea cuya característica fundamental es la presencia de hiperglucemia. La hiperglucemia da lugar a una serie de alteraciones en el organismo. Para empezar, si se trata de una hiperglucemia marcada que rebasa el umbral de glucosuria (estimado en torno a 180 mg/dl), actúa como diurético osmótico produciendo poliuria y polidipsia, con riesgo de deplección de volumen. La pérdida calórica que comporta implica una pérdida ponderal que puede ser muy marcada. Por otra parte, aunque la hiperglucemia no llegue a ser de tal magnitud que produzca estos síntomas agudos, el mantenimiento prolongado de hiperglucemia produce una lesión característica en algunos órganos con estructura microvascular; especialmente en retina, riñón y sistema nervioso. Asimismo, la hiperglucemia es un factor claramente implicado en la génesis de la arterioesclerosis y por tanto en la aparición de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebro-vascular y arteriopatía periférica en extremidades inferiores.

El umbral de hiperglucemia para establecer el diagnóstico de diabetes mellitus precisamente se ha establecido en base a la glucemia mínima que se ha podido relacionar con la aparición de afectación microvascular, concretamente con retinopatía diabética. Aparte de la glucemia, se ha incluido como parámetro analítico diagnóstico la hemoglobina glicosilada (HbA1c), que constituye una medida de tendencia central representativa de la glucemia media de aproximadamente los 3 meses previos a su determinación. Los criterios diagnósticos actuales de diabetes mellitus se especifican en la tabla 1 (5).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus según la Asociación Americana de Diabetes (ADA). Adaptada de (5).

HbA1c > 6,5% ó
Glucemia plasmática en ayunas >126 mg/dl ó
Glucemia plasmática 2 horas después de una sobrecarga oral de 75 g de glucosa >200 mg/dl ó
Síntomas cardinales (poliuria, polidipsia) y una determinación aleatoria >200 mg/dl
<i>En ausencia de síntomas inequívocos de hiperglucemia la determinación debe repetirse en una 2ª ocasión</i>

Como hemos comentado, la diabetes mellitus es una enfermedad muy heterogénea. Los pacientes afectados pueden ser clasificados en uno de los siguientes 4 tipos de diabetes (5):

1) **Diabetes mellitus tipo 1.**

Se trata de un proceso en el que se produce una destrucción total, o casi total, de las células beta pancreáticas y por tanto hay una insulinopenia prácticamente plena. En la mayoría de casos se puede documentar una etiología autoinmune (diabetes mellitus tipo 1a), siendo los principales autoanticuerpos los dirigidos contra la decarboxilasa de ácido glutámico (GAD65) y contra las tirosina fosfatasas (IA2). También existen unos haplotipos del antígeno mayor de histocompatibilidad (HLA) especialmente relacionados (DQA y DQB). La velocidad de destrucción de las células beta es variable de un paciente a otro. Si se produce de forma rápida, suele darse un debut clásico con clínica de poliuria, polidipsia y pérdida ponderal de unas semanas de evolución asociado frecuentemente a cetosis o cetoacidosis. En ocasiones, la destrucción es más lenta y, sobretodo en algunos pacientes mayores de 35 años, puede darse un subtipo denominado diabetes tipo LADA (*Latent Autoimmune Diabetes of Adult*) en el que la progresión a insulinopenia plena es más lenta. El grueso de los casos se presenta en edad pediátrica y en adultos jóvenes, pero puede presentarse en cualquier edad, incluyendo la séptima u octava década de la vida.

Algunos pacientes tienen claramente diabetes mellitus tipo 1 (insulinopenia estable y tendencia a la cetosis) pero en ellos no se documentan autoanticuerpos específicos de la enfermedad ni HLA relacionados. Estos pacientes habitualmente se clasifican como afectados de diabetes mellitus tipo 1b y son más frecuentes en etnias africanas y asiáticas.

El único tratamiento posible por el momento en la diabetes mellitus tipo 1 es la sustitución de la secreción perdida con insulina exógena.

2) Diabetes Mellitus tipo 2

Se trata de un proceso de fisiopatología más compleja. El fenómeno inicial suele ser la resistencia a la acción tisular de la insulina producido fundamentalmente por un exceso de tejido adiposo. Esta resistencia a la acción de la hormona obliga a un sobreesfuerzo de producción por parte de la célula beta que finalmente acaba claudicando y se añade un componente de insulinopenia. Por tanto, en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, encontraremos grados variables de resistencia a la insulina y de insulinopenia. Suele diagnosticarse en la edad adulta, aunque el aumento de la obesidad infantil está haciendo que no sea infrecuente su diagnóstico en la edad pediátrica. Existen diferentes tratamientos para la diabetes mellitus tipo 2. El tratamiento inicial, y que ha de mantenerse durante toda la vida, es la optimización de los hábitos dietéticos y de actividad física. En cuanto a tratamientos farmacológicos, se dispone de fármacos que disminuyen la resistencia a la insulina (metformina, pioglitazona), que aumentan la secreción de insulina de forma inespecífica (sulfonilureas, repaglinida), que mejoran el funcionamiento de la vía incretínica (inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, agonistas del receptor de GLP-1) o que inducen glucosuria (inhibidores del cotransportador sodio/glucosa 2). Asimismo se utiliza insulina; un preparado de insulina basal en las fases iniciales, evolucionando hacia una sustitución total con múltiples dosis de insulina en las fases avanzadas de la enfermedad.

3) Diabetes gestacional

La diabetes gestacional se ha definido clásicamente como aquella hiperglucemia diagnosticada por primera vez durante el embarazo. Esta definición es un tanto imprecisa pues puede incluir pacientes con diabetes preexistente no conocida o pacientes en las que persistirá hiperglucemia después del final de la gestación, por ejemplo porque han tenido un debut de diabetes mellitus tipo 1 durante el embarazo. La diabetes gestacional como tal, excluyendo aquellas pacientes con diabetes pregestacional no conocida o aquellas en las que debuta otro tipo de diabetes durante la gestación, suele comportar una hiperglucemia no demasiado marcada pero que puede tener

importantes repercusiones en la salud materna y fetal, fundamentalmente riesgo de macrosomía y de hipoglucemia en el recién nacido. Los criterios diagnósticos son específicos para este tipo de diabetes y existen diferentes estrategias (en un paso tras una sobrecarga oral de glucosa de 75 g o en dos pasos con una prueba inicial de 50 g de glucosa -test de O'Sullivan- y una confirmación con 100 g de glucosa). El tratamiento convencional es inicialmente dietético, añadiendo insulina si es preciso, para mantener las glucemias en ayunas y postprandiales en objetivos.

4) Diabetes específicas secundarias a otras causas

En esta categoría se incluyen formas muy variadas de diabetes mellitus. Existen formas de diabetes infrecuentes secundarias a trastornos genéticos monogénicos que afectan a la secreción de insulina (diabetes neonatal, *Maturity Onset Diabetes of the Young -MODY-*); diabetes secundarias a enfermedades que afectan a la estructura del páncreas, como la fibrosis quística o secundarias a pancreatopatías crónicas de otra etiología (enólica, por colelitiasis...) o resecciones parciales o totales del páncreas; secundarias a tratamientos que aumentan la resistencia a la insulina o reducen su secreción (glucocorticoides, antiretrovirales, neurolépticos, inmunosupresores tras trasplante...).

La diabetes mellitus es una enfermedad muy frecuente, con una prevalencia en aumento y que supone un gran impacto en la salud de las personas afectas, así como una importante fuente de gasto para los sistemas sanitarios. La prevalencia estimada en 2014 es del 8,3 % de la población mundial, lo que supone 387 millones de personas, y se calcula que en 2035 el número de afectados llegará casi a 600 millones. El gasto medio en Europa atribuido a la diabetes es de 2.775,98 dólares americanos por paciente y año (6). Datos publicados en 2012 (7) estiman la prevalencia de diabetes en España en el 13,8 %, llamando la atención que casi la mitad de los afectos (6,0 %) desconocían el diagnóstico y éste se estableció a raíz del estudio.

En cuanto a la epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1, que es la población de mayor interés para esta tesis, no se dispone de datos de prevalencia tan claros como con las cifras globales de diabetes. Los datos mejor registrados son los de incidencia, especialmente en población pediátrica. Ésta es muy variable de unas zonas a otras del mundo, siendo las regiones con mayor número proporcional de casos Finlandia y la isla de Cerdeña, reflejando probablemente condicionantes genéticos. En España, datos publicados en 2015 (8) establecen una incidencia ajustada en población pediátrica de 13,2 casos/100.000 habitantes, llamando la atención un incremento relativo de la tasa de incidencia del 3,7 % anual desde 1975. Este incremento de incidencia se observa en todas las poblaciones mundiales y se ha pretendido explicar por el aumento del sobrepeso y la obesidad desde la infancia, que ocasiona una situación de resistencia a la insulina desde edades precoces (hipótesis del acelerador (9)). Según esta hipótesis, en algunos pacientes con autoinmunidad contra la célula beta no muy agresiva, si se hubieran mantenido delgados e insulín-sensibles, quizás habrían tenido un debut de diabetes más larvado y se hubieran diagnosticado como diabetes mellitus tipo 2 en la edad adulta; por contra, al exponerse ya a resistencia a la insulina desde edades muy precoces y haber generado grandes demandas de insulina a una masa de célula beta ya menguada por la autoinmunidad, se generan debuts más agresivos y a edades más tempranas y se diagnostican más casos de diabetes tipo 1.

1.1.3. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1

Antes del descubrimiento de la insulina y de su utilización en terapéutica en la década de 1920, la diabetes mellitus tipo 1 era una enfermedad mortal de necesidad. Los pacientes eran tratados con dieta restrictiva en hidratos de carbono para atenuar la clínica de hiperglucemia pero, de forma irremediable, se producía cetosis y un gran estado catabólico que llevaba al *exitus* en un periodo de meses. Múltiples investigadores, desde finales del siglo XIX, habían trabajado en estudiar la secreción pancreática que parecía regular la glucemia y estar implicada de forma central en la fisiopatología de la diabetes tipo 1, pero no fue hasta 1922 en que se consiguió administrar de forma exitosa un

tratamiento sustitutivo con insulina a seres humanos. En enero de ese año, en el Hospital General de Toronto (Canadá), se hallaba ingresado Leonard Thompson, un chico de 14 años que había debutado de diabetes tipo 1 en 1919 y que se trataba con dieta a base de caldo, carne magra y algo de fruta y verdura sin sobrepasar los 100 g de hidratos de carbono/día. Se encontraba emanciado, cetósico, hipotenso y con una poliuria de 4l/día. Se le administró intramuscularmente el extracto de páncreas animal aislado por Frederick G. Banting y Charles G Best, con el soporte de John JR. Macleod, y depurado por James B. Collip, observándose una reducción de la glicemia de 520 a 120 mg/dl, una reducción de la glucosuria de 71 a 9 g/24h y una gran mejoría clínica con gran disminución de la cetosis. En 1923 se concedió el premio Nobel de Medicina y Fisiología a Banting y Macleod, pese a la protesta de algunos investigadores que habían descrito previamente el aislamiento del extracto pancreático y su acción terapéutica (principalmente el alemán Georg Ludwig Zuelzer y el rumano Nicolae Paulescu) (10). Tras diversos acuerdos entre la Universidad de Toronto y la empresa farmacéutica Eli Lilly, se inició la producción a gran escala de insulina animal (bovina y porcina) para administración subcutánea, cosa que tuvo un impacto clínico y social similar al de la antibiótico-terapia, consiguiendo alargar de forma muy considerable la esperanza de vida de los pacientes con diabetes. En las décadas de 1930-1940 se produjeron avances significativos como la adición de protamina, consiguiendo alargar la acción de los preparados de insulina. El prototipo de esta insulina de acción más prolongada (que hoy consideramos de acción intermedia) fue desarrollado por el danés Hans Christian Hagedorn, del que tomó su nombre (*Neutral Protamine Hagedorn -NPH-*) y que permitía una acción de entre 10 y 16 horas con un pico a las 4-6 horas. De esta forma, el "tratamiento convencional" con insulina se convirtió en dos dosis de insulina NPH, que permitían una cobertura aceptable de 24 horas. Progresivamente, la tecnología del ADN recombinante permitió el paso de insulinas animales a insulina humana, reduciendo notablemente las reacciones adversas en el punto de inyección. El "tratamiento convencional" con dos dosis de insulina permitía la práctica desaparición de la clínica de hiperglucemia y de la cetosis aunque la incidencia de complicaciones vasculares de la enfermedad seguía siendo muy elevada. Esto llevó a plantear en las décadas de 1970-1980 la necesidad de

desarrollar "tratamientos intensificados" con un mayor número de inyecciones o mediante la utilización de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI), que permitieran simular mejor el perfil de secreción fisiológica de insulina y conseguir unas glucemias lo más semejantes posible a las de un sujeto sin diabetes, con el objetivo de reducir la incidencia de complicaciones. Para evaluar esta cuestión se llevó a cabo el estudio *The Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), publicado en 1993 y que constituye uno de los principales hitos en la historia de la diabetología (11). En este estudio 1.441 pacientes con diabetes tipo 1 fueron aleatorizados a continuar con "tratamiento convencional" con dos dosis de insulina o a recibir "tratamiento intensificado" con insulina de acción rápida preprandial ajustada según glucemia e insulina de acción intermedia para cubrir el periodo nocturno o, alternativamente, tratamiento con ISCI. Los pacientes fueron seguidos durante una media 6 años y medio y en el grupo de "tratamiento intensificado" la HbA1c se mantuvo aproximadamente 2 puntos más baja que en el grupo de "tratamiento convencional". Esta mejoría de control glucémico redujo el riesgo de desarrollar retinopatía, nefropatía y neuropatía entre el 35 y el 75 % aproximadamente y disminuyó el riesgo de empeoramiento de las complicaciones entre un 50 y un 75 %.

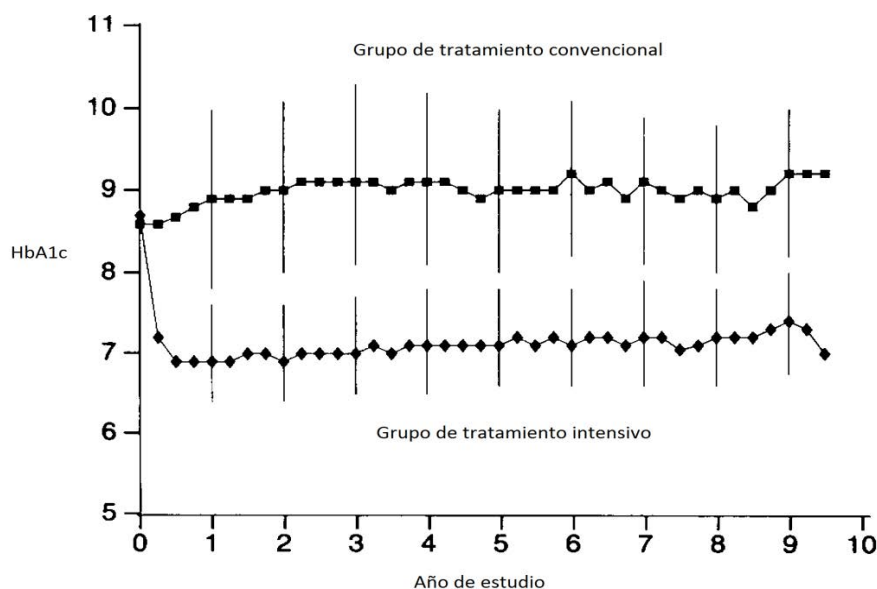


Figura 2: Evolución de los niveles de HbA1c en los dos grupos de tratamiento del estudio DCCT. Adaptado de (11).

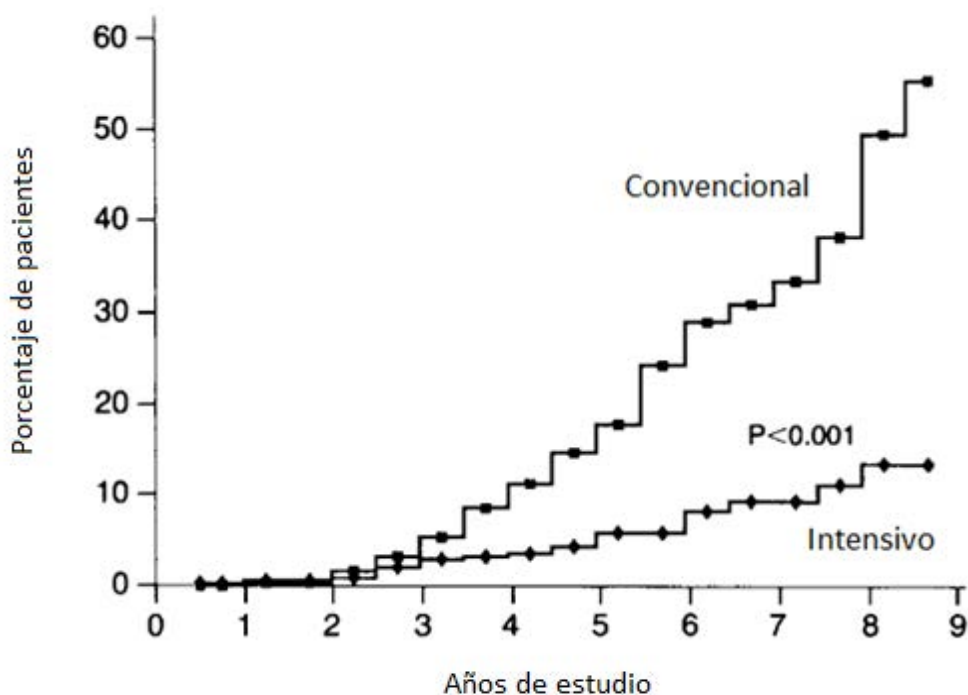


Figura 3: Incidencia de retinopatía diabética en pacientes de prevención primaria en ambos grupos de tratamiento del estudio DCCT. Adaptado de (11).

Posteriormente se puso en marcha el estudio observacional *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC) (12, 13) en el que participaron 1.375 pacientes del DCCT (el 95 % del grupo de "tratamiento intensificado" y el 75 % del grupo de "tratamiento convencional"). La mayoría de pacientes de tratamiento convencional habían pasado a tratamiento intensificado y es interesante destacar que, fuera del estudio DCCT, la HbA1c de ambos grupos se había igualado, es decir, los pacientes que habían pasado de tratamiento convencional a intensificado habían reducido su HbA1c y los que seguían tratamiento intensificado desde el inicio del DCCT la habían deteriorado al perder el "efecto estudio", hecho que pone de manifiesto las dificultades de mantener la HbA1c óptima pese a tratamiento intensificado en la práctica clínica habitual. Pese a estos cambios en la HbA1c, los beneficios del buen control metabólico previo en la incidencia de complicaciones se mantuvieron: la proporción de pacientes con un empeoramiento de las complicaciones

microvasculares fue más baja en aquellos pacientes que habían recibido previamente tratamiento intensivo. En concreto, la incidencia acumulada de progresión de la retinopatía estaba reducida en un 75 % en aquellos pacientes que habían recibido tratamiento intensivo desde el principio.

En base a estos hallazgos, el tratamiento ordinario de la diabetes mellitus tipo 1 paso a ser, desde finales de la década de 1980 y sobre todo durante la década de 1990, el denominado "tratamiento intensificado" o "múltiples dosis de insulina" consistente, en la práctica, en una dosis nocturna de insulina NPH y tres o más dosis de insulina rápida antes de las comidas o bien el uso de una microinfusora de insulina subcutánea, que infunde continuamente unas dosis basales previamente determinadas y administra, por indicación del usuario, un bolus prandial antes de cada comida.

Posteriormente, durante las décadas de 1990 a 2010, se han desarrollado numerosos análogos de insulina en los que se ha modificado la estructura original de la molécula, cambiando determinados aminoácidos o añadiendo aditivos como ácidos grasos y demás, con el objetivo de obtener insulinas de acción prolongada para usarse como insulina basal (glargina, detemir, degludec) o de acción ultrarápida (lispro, aspart, glulisina) para utilizarse como insulinas prandiales. En la tabla 2 se exponen las principales insulinas de que disponemos actualmente en nuestro medio.

Tabla 2. Características farmacocinéticas de los principales preparados de insulina disponibles en nuestro medio.

Insulina	Inicio de acción	Pico de acción	Duración
HUMANAS			
Rápida, Regular o Cristalina	30'	2-4h	5-8h
NPH	2-4h	4-10h	10-18h
Mezcla Rápida/NPH 30/70%	30'-1h	Dual 3-12h	10-16h
ANÁLOGOS RÁPIDOS Y SUS MEZCLAS CON INTERMEDIAS			
Lispro	5-15'	30'-2h	3-5h
Mezclas de lispro/lispro-protamina al 25/75% y 50/50%	5-15'	Dual 1-4 h (según proporción diferente predominio)	10-16h
Aspart	5-15'	30'-2h	3-5h
Mezclas de aspart/aspart-protamina al 30/70%, 50/50% y 70/30%	5-15'	Dual 1-4 h (según proporción diferente predominio)	10-16h
Glulisina	5-15'	30'-2h	3-5h
ANÁLOGOS LENTOS			
Glargina (100 U/ml)	2-4 h	mínimo	20-24h
Detemir	1-3h	mínimo	18-20h
Glargina (300 U/ml)		mínimo	24-36h
Degludec		mínimo	>42h

1.1.4. Impacto del control glucémico en la incidencia de complicaciones y limitaciones para conseguir un control óptimo.

En el estudio DCCT, la HbA1c media durante el ensayo se mostró como el factor predominante que predecía el riesgo de progresión de retinopatía diabética. Esto ocurrió en ambos grupos de tratamiento y el gradiente de riesgo se mantuvo al ajustar por el resto de covariantes (14).

En base a esta evidencia, la HbA1c, como medida de tendencia central que mide el grado de exposición glucémica tisular, ha sido tradicionalmente el parámetro utilizado como objetivo de control glucémico en pacientes con diabetes.

El objetivo de control establecido varía en función de diferentes parámetros clínicos pero, en general, para población adulta con diabetes mellitus tipo 1 se establece en una HbA1c $\leq 7\%$ (5). Esta medida de tendencia central se correlaciona con una determinaciones de glucemia preprandiales entre 70 y 130 mg/dl y postprandiales < 180 mg/dl.

No obstante, en la práctica este objetivo es difícil de conseguir. Datos de 2010 en población británica indicaban que sólo el 28 % de los pacientes con diabetes tipo 1 conseguían una HbA1c $\leq 7,5\%$ y que un 17% presentaban una HbA1c $\geq 10\%$ (15).

Los limitantes para conseguir un control óptimo son múltiples y derivan en su mayoría de la imperfección del tratamiento insulínico subcutáneo y de la dificultad para mantener de forma indefinida unos hábitos de autocuidado muy exigentes.

Uno de los principales limitantes para conseguir el control metabólico óptimo de la diabetes es el riesgo de hipoglucemia. La hipoglucemia se define como una concentración de glucosa baja, que en el caso de los pacientes con diabetes siempre se produce de forma yatrogénica, porque en un momento dado el tratamiento ha ocasionado una insulinemia excesiva. La hipoglucemia se define como leve, si el paciente es capaz de recuperarla por sí mismo con la ingesta de hidratos de carbono de absorción rápida, o como grave, si ha requerido la intervención de otra persona para recuperarla, habitualmente porque ha

producido una disminución del nivel de conciencia y ha precisado la administración de glucosa o glucagón por vía parenteral. Es difícil establecer un umbral de hipoglucemia universal porque la sintomatología aparece a diferentes niveles en diferentes pacientes y algunos pacientes pueden no presentar síntomas por lesión del sistema nervioso autónomo por diabetes evolucionada, pero a efectos prácticos se establece un nivel de glucemia pragmático de <70 mg/dl para hablar de hipoglucemia (16).

En el estudio DCCT se estableció una relación inversa clara entre el nivel de HbA1c y el riesgo de hipoglucemia grave (17). En la figura 4 se muestra esta relación y se observa en general mayor incidencia de hipoglucemia grave en los pacientes tratados con tratamiento intensificado.

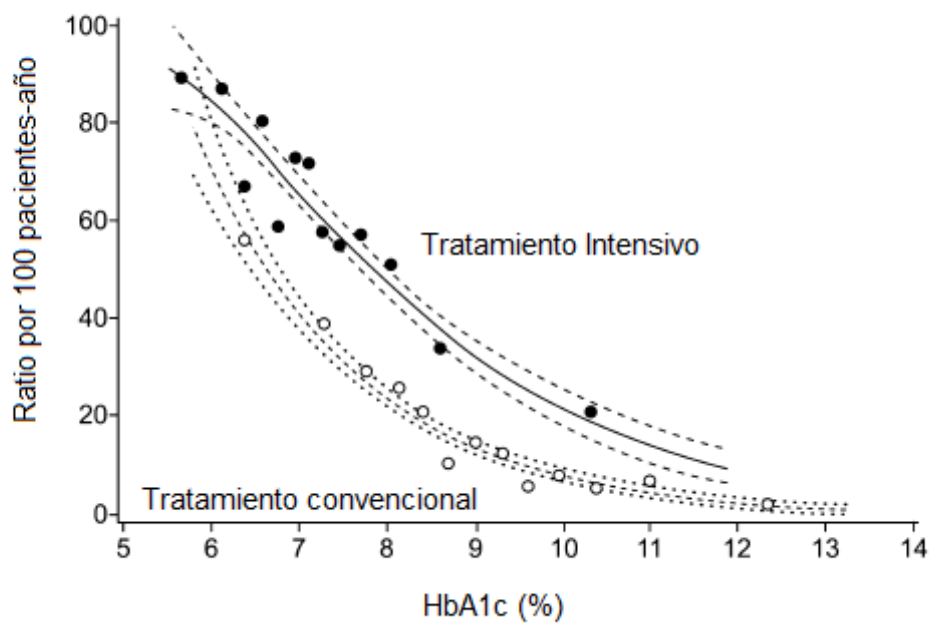


Figura 4: Riesgo de hipoglucemia grave en el estudio DCCT en función del grupo de tratamiento y del nivel de HbA1c. Adaptado de (17).

Por tanto, el tratamiento estándar de la diabetes mellitus tipo 1 en la actualidad es el tratamiento insulínico intensificado, utilizando plumas de insulina o ISCI para intentar imitar de la mejor manera posible la secreción fisiológica de insulina perdida. Este tratamiento permite eliminar la cetosis, los síntomas de hiperglucemia y ha conseguido reducir de forma muy significativa la incidencia de complicaciones microvasculares de la enfermedad. No obstante implica una amenaza constante de hipoglucemia que impide que la mayor parte de pacientes consigan un control metabólico óptimo. Las principales imperfecciones del tratamiento actual podrían resumirse en los siguientes puntos:

a) Necesidad de unos autocuidados muy exigentes.

El paciente con diabetes mellitus tipo 1 debe aprender a monitorizarse la glucemia, administrarse insulina, estimar el contenido de hidratos de carbono e idealmente de otros macronutrientes de los alimentos que ingiere, estimar el efecto en su glucemia de la actividad física que realiza, hacer frente a múltiples situaciones intercurrentes y decidir la dosis de insulina que se administra en función de todos estos parámetros. Pese a que, en el mundo desarrollado, la mayoría de pacientes tienen acceso a una educación terapéutica avanzada, no todos los pacientes adquieren las habilidades óptimas y muchos, aunque las adquieren, acaban abandonando algunos hábitos de autocuidado por agotamiento (18).

b) Preparados de insulina no óptimos

Los análogos de insulina basal disponibles, aunque muy mejorados respecto a la NPH inicial, siguen comportando un riesgo de hipoglucemia significativo en los periodos interprandiales (19). Así mismo, los análogos de insulina rápida de que disponemos actualmente, utilizados subcutáneamente (como es mandatorio a nivel ambulatorio), no producen una insulinemia postprandial suficientemente rápida para imitar a la perfección el pico de insulinemia que produce la secreción nativa en respuesta a la ingesta (ya que ésta se libera directamente a la circulación portal) y aportan beneficios bastante limitados

frente a la utilización de insulina rápida clásica (20). También debe tenerse en cuenta que existe variabilidad en la absorción de la insulina desde el tejido subcutáneo, problemas de resuspensión incompleta o de precipitación que hacen que frecuentemente la acción biológica de una inyección subcutánea de insulina pueda ser muy variable de un día a otro (21).

c) Problemas relacionados con la monitorización de glucemia

La necesidad de monitorizar la concentración de glucosa para ajustar las dosis de insulina es fuente de múltiples problemas. Durante muchos años los pacientes sólo disponían de un número limitado de determinaciones de glucemia capilar (3-4 al día). Decidir las dosis de insulina con tan escaso *feedback* informativo es obviamente una importante fuente de inexactitud. En los últimos años se ha empezado a extender el uso de sistemas de monitorización continua de glucosa. No obstante estos sistemas tienen también limitaciones en cuanto a precisión y un coste económico elevado. En el apartado 1.2.2.1. se analiza con mayor detenimiento este problema.

Por tanto, como conclusión de este subapartado 1.1.4. podemos concluir que el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1, aunque ha mejorado sustancialmente, presenta numerosas limitaciones para las que deben buscarse soluciones. El control glucémico automatizado, en lazo cerrado o páncreas artificial, constituiría un avance muy significativo. En el apartado 1.2. revisamos la situación actual de este tratamiento.

1.2. El control glucémico en lazo cerrado

1.2.1. Concepto de lazo cerrado y páncreas artificial

Un páncreas artificial es un sistema que integra las funciones básicas de medir de forma continua la concentración de glucosa en el organismo, de decidir la dosis óptima de insulina que necesita el paciente en función de la medición de glucosa (algoritmo de control) y de administrar la misma. El concepto de lazo cerrado lo ha tomado prestado la medicina de la ingeniería de control y hace referencia que es un sistema con *feedback* constante, es decir, entra el dato de glucosa en el controlador, sale una recomendación de insulina, esta ejerce su efecto en el paciente y éste genera una nueva señal de glucosa que vuelve a entrar en el controlador.

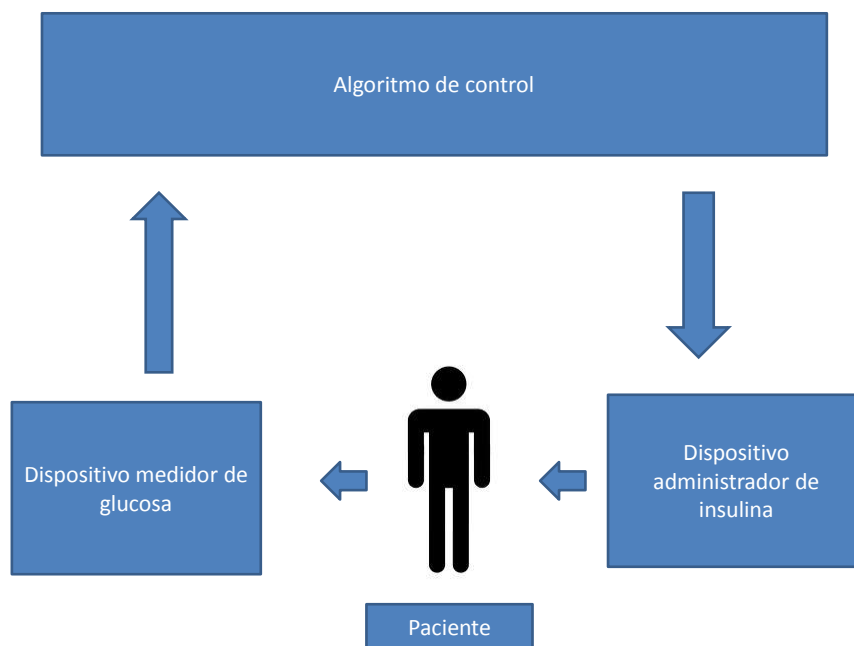


Figura 5: Esquema de un sistema de páncreas artificial.

La idea de desarrollar un sistema de páncreas artificial es antigua y ya se desarrollaron dispositivos en la década de 1970 pensados para su utilización hospitalaria y actuando vía endovenosa (22). La administración endovenosa de insulina tiene múltiples ventajas como son la acción biológica inmediata y la biodisponibilidad del 100 %. No obstante, impide su utilización indefinida o ambulatoria por el riesgo de infección y trombosis de la vía y por tanto no es adecuada para plantearse como tratamiento estándar de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1.



Figura 6. Paciente en tratamiento con el sistema de páncreas artificial con administración endovenosa de insulina *Biostator* (1977).

Como vía de administración de insulina para los sistemas de páncreas artificial también se ha propuesto la vía intraperitoneal que tendría algunas ventajas como sería su absorción vía el sistema venoso Porta. La absorción por este sistema implicaría una acción más fisiológica y similar a la secreción nativa por el páncreas, con una mayor insulinización hepática y menor insulinización periférica (23). Este sistema permitiría su utilización a largo plazo mediante

bombas implantables o externas con catéter intraperitoneal. No obstante esta vía implica colocación quirúrgica y no está exenta de complicaciones que pueden ser graves (24).

Por tanto, en los últimos años, y sobre todo gracias al avance tecnológico de los sistemas de monitorización continua de glucosa intersticial, el desarrollo se ha centrado en la vía subcutánea, tanto para monitorización de glucosa como para infusión de insulina. La utilización del escenario subcutáneo ofrece mayor seguridad y comodidad que el endovenoso o el peritoneal, pero también implica limitaciones importantes:

- a) Tiempo de demora en que se reflejen los cambios producidos en la glucosa plasmática en las concentraciones de glucosa en tejido intersticial subcutáneo, que es donde estamos midiendo.
- b) Tiempo de demora en la acción biológica de la insulina administrada, punto especialmente problemático para el control glucémico postprandial.
- c) Variabilidad en la acción de la insulina por absorción errática.

La gran ventaja de la vía subcutánea es que ya se dispone y se utilizan ampliamente en la clínica habitual la mayor parte de sus componentes, que serían:

-Un sensor continuo de glucosa subcutáneo. Las características fundamentales de los sensores se exponen en el apartado 1.2.2.1.

-Un dispositivo de ISCI o bomba de insulina. Las características fundamentales de las bombas se exponen en el apartado 1.2.2.2.

-El algoritmo de control, que es un *software* que puede funcionar en un ordenador personal, en una *tablet* o *Smartphone* o en el mismo dispositivo infusor de insulina-monitor del sensor. Las características fundamentales de los principales algoritmos de control descritos y utilizados en estudios clínicos se exponen en el apartado 1.2.2.3.

En cuanto al grado de control que ejerce el dispositivo, existen diferentes grados. Obviamente el dispositivo ideal haría un control totalmente automatizado y perfecto de la glucemia, tanto basal como prandial, despreocupando totalmente al paciente de la enfermedad. Existirían dispositivos híbridos, con control automatizado basal pero que requerirían una indicación en las ingestas.

Recientemente, la *Juvenile Diabetes Research Foundation* (JDRF) ha propuesto una clasificación de los "dispositivos de administración inteligente de insulina" que iría desde los sistemas básicos que sólo suspenderían la infusión basal de insulina si detectan hipoglucemia hasta el páncreas artificial totalmente automatizado y con infusión multihormonal (25). En la actualidad sólo se encuentran comercializados dispositivos de primera generación, categoría 1 y 2.

Tabla 3: Clasificación de la JDRF de los dispositivos inteligentes para la administración de insulina. Adaptado de (25).

Primera generación	1	Suspensión de insulina por umbral de hipoglucemia. El sistema, si detecta hipoglucemia, emite una alarma. Si el usuario no responde suspende la infusión de insulina.
	2	Minimizador de hipoglucemia. Realiza una predicción y si prevé hipoglucemia reduce o suspende la infusión basal.
	3	Minimizador de hipo/hiperglucemia. Realiza una predicción y si prevé hipoglucemia o hiperglucemia reduce, suspende o aumenta la infusión basal.
Segunda generación	4	Controlador híbrido. Control totalmente automático de la infusión basal pero requiere bolus en las comidas.
	5	Control automático completo. Control totalmente automático de la infusión basal y de los bolus prandiales.
Tercera generación	6	Control automático completo multihormonal. Dispositivo similar al 5 pero que utiliza nosolamente insulina sino también glucagón.

1.2.2. Componentes de un sistema de páncreas artificial

1.2.2.1. Sensores continuos de glucosa

Antecedentes sobre la medición de glucosa

La medición ambulatoria y autónoma de la glucemia ha sido una necesidad histórica para optimizar el tratamiento insulínico. Antes de la década de 1960 se disponía únicamente de tiras reactivas en orina que daban información cualitativa o semi-cuantitativa de si existía glucosuria (y por tanto de si se había rebasado el umbral de la misma en sangre -glucemia en torno a 180 mg/dl-). A partir de la década de 1960 aparecen tiras reactivas para sangre capilar que permiten una estimación semi-cuantitativa (comparación con una carta de colores) de la glucemia (tiras *Dextrostix*). Con la combinación de este sistema y fotometría de reflectancia, el investigador Anton Clemens, trabajando para la compañía Ames, patentó en 1970 el dispositivo *ReflectanceMeter Ames* que permitía la determinación cuantitativa de glucemia en sangre capilar. Estos dispositivos se mejoraron y generalizaron pero todavía eran aparatos caros, no portátiles y usados principalmente en la consulta del profesional (26).



Figura 7: Medidor de glucemia capilar de sobremesa *Refomat* (1974)

Es a partir de la década de 1980 cuando los glucómetros para sangre capilar empiezan a disminuir su tamaño, utilizar baterías (y por tanto ser totalmente portátiles) y a disminuir su precio, elementos que permiten su uso generalizado y hacen del tratamiento insulínico intensificado (con capacidad de ajuste de dosis basada en medida instantánea) una realidad.



Figura 8: Aspecto de los glucómetros para sangre capilar utilizados en la actualidad.

No obstante, como ya hemos comentado anteriormente, la medición de glucemia capilar permite obtener información muy puntual de un número limitado de valores (3-4 al día en la mayoría de pacientes con diabetes mellitus tipo 1). Los limitantes para tener mayor número de valores son la misma agresividad del método, que requiere una punción por determinación, y el coste de las tiras reactivas. Esta medición discontinua ocasiona que se tenga una visión muy parcial del control glucémico del paciente y que puedan existir picos hiperglucémicos o hipoglucemias que pasen desapercibidos. Por todo ello desde hace años y como elemento *sine qua non* para establecer un páncreas artificial, se trabaja en el desarrollo de sistemas de monitorización continua de glucosa.

Clasificación de los sistemas de monitorización continua de glucosa

Desde el punto de vista conceptual, un sensor continuo de glucosa es un dispositivo que a partir de una señal tomada en algún punto del organismo da una medida continua o semi-continua (cada pocos minutos) de la estimación de la glucemia. Dejando de lado los sistemas de medición continua endovenosa o endoarterial, que como hemos comentado en el apartado 1.2.1. no son aptos para generar un páncreas artificial ambulatorio y tienen un uso restringido en algunas unidades de cuidados intensivos, los sistemas de monitorización continua de glucosa pueden clasificarse en :

a) Sensores implantables

a.1) Sensores basados en electrodos amperométricos

Son los dispositivos que han presentado un mayor desarrollo y los únicos que se encuentran comercializados y son de uso clínico rutinario en la actualidad. Consisten en sensores que se colocan, mediante punción, en tejido celular subcutáneo y que mediante una reacción catalizada por el enzima glucosa oxidasa, generan una corriente eléctrica (de micro Amperios), que el sistema traduce (habitualmente con necesidad de calibración) en una estimación de glucemia.

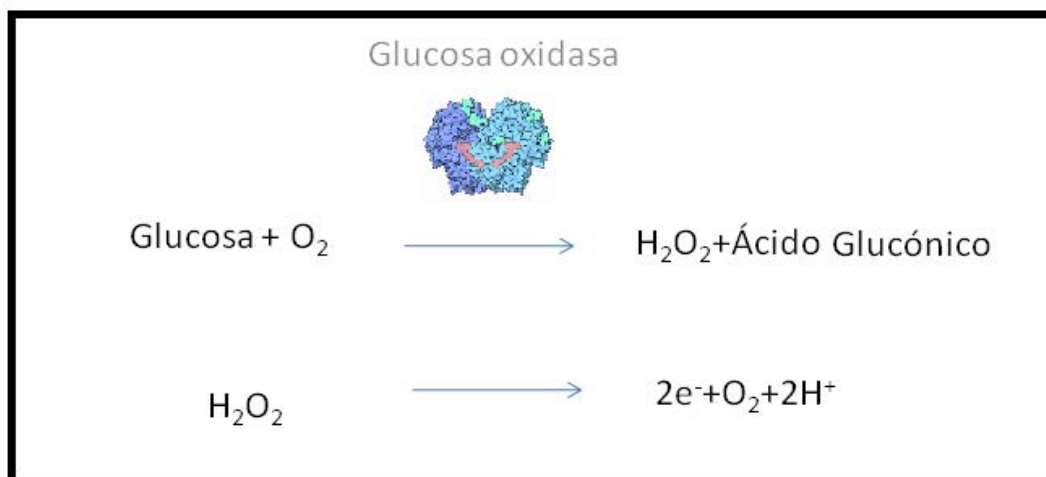


Figura 9: Esquema de la generación de un microamperaje (e^-) proporcional a la concentración de glucosa en tejido celular subcutáneo, mediante la oxidación de la misma catalizada por la glucosa oxidasa.

La concentración de glucosa en el líquido intersticial del tejido celular subcutáneo es entre 1,5 y 2 mmol/l más baja que en plasma. Como ya hemos comentado anteriormente existe una demora entre los cambios producidos en la glucemia plasmática y el reflejo de los mismos a nivel intersticial, que depende de varios factores y no es fija, pero que puede estimarse en unos 5 minutos, a los que hay que sumar el tiempo que tarda el dispositivo en generar la corriente eléctrica y dar el valor estimado de glucosa, con lo que la demora total estaría en unos 12-17 minutos (27).

Los primeros sistemas de monitorización continua utilizando métodos amperométricos sólo permitían una visión retrospectiva tras unos cuantos días de registro. Uno de los modelos más utilizados ha sido el *Continuous Glucose Monitoring System* (CGMS) de la compañía Medtronic. Este dispositivo precisaba de cable para unir el sensor al monitor, necesitaba de 4 valores al día de glucemia capilar para calibrarse y mostraba un valor de glucosa cada 5 minutos con un periodo de registro de 72 horas. La validez de las medidas de este dispositivo fueron establecidas a principios de la década de 2000 y diversos estudios clínicos mostraron su utilidad clínica en la detección de hipo e hiperglucemias ocultas (28, 29). Posteriormente la medición continua retrospectiva ha evolucionado a dispositivos como iPro, también de Medtronic, que no necesitan cable y pueden utilizarse con mayor confort.

No obstante, el verdadero salto cualitativo se produce con la aparición de los dispositivos de monitorización continua de glucosa con visión en tiempo real. Estos dispositivos dan un valor de glucosa visible en el momento de su determinación (no de forma retrospectiva) y permiten por tanto informar al usuario, aparte del valor instantáneo, de tendencias (ascendente o descendente) así como generar alarmas e integrar la señal en un sistema de administración inteligente de insulina. Estos dispositivos pueden utilizarse de forma independiente con un monitor propio (sistema Guardian RT de Medtronic, Sensor Dexcom o Sistema FreeStyle Navigator) o integrados con un sistema de ISCI (Sistemas Paradigm RT ó Veo de Medtronic o Sistema Animas Vibe). En la tabla 4 se resumen las características de los principales sistemas de monitorización continua de glucosa disponibles en nuestro medio.

Tabla 4: Principales características de los sistemas de monitorización continua de glucosa, con dispositivos implantables a nivel subcutáneo y basados en electrodos amperométricos disponibles en nuestro medio. Adaptado de (30).

	<u>CGMS Gold</u>	<u>iPro 2 CGM</u>	<u>Guardian RT</u>	<u>Paradiqm RT</u>	<u>Paradiqm Veo</u>	<u>640G</u>	<u>Dexcom G</u>	<u>FreeStyle Navigator II</u>
Fabricante	Medtronic	Medtronic	Medtronic	Medtronic	Medtronic	Medtronic	Dexcom	Abbott
Visión	Retrospectiva	Retrospectiva	Tiempo real	Tiempo real	Tiempo real	Tiempo real	Tiempo real	Tiempo real
Conexión sensor-monitor	Con cable	Sin cable	Sin cable	Sin cable	Sin cable	Sin cable	Sin cable	Sin cable
Distancia sensor-monitor	-	-	1.8 m	1.8 m	1.8 m	1.8 m	6 m	3 m
Duración	72 h	6 días	6 días	6 días	6 días	6 días	7 días	5 días
Calibración	4 diarios	4 diarios	cada 12 h	cada 12 h	cada 12 h	cada 12 h	cada 12 h	10, 12, 24 y 72h
Cifras glucemia calibración		40-400 mg/dl	40-400 mg/dl	40-400 mg/dl	40-400 mg/dl	40-400 mg/dl	40-400 mg/dl	20-500 mg/dl
Frecuencia de medida	5 minutos	5 minutos	5 minutos	5 minutos	5 minutos	5 minutos	5 minutos	1 minuto
1ª lectura	-	-	2 h	2 h	2 h	2 h	2 h	10 h
Sistema Integrado	No	No	No	Sí	Sí	Sí	No	No
Sistema STOP Insulina	No	No	No	No	Sí (por umbral)	Sí (por predicción)	No	No
Medidor integrado	No	No	No	No	No	No	No	Sí
Entrenamiento del paciente	+	-	+	++	+++	+++	++	++
Flechas tendencias	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

En 2015 se comercializó en nuestro medio el sistema Free Style Libre, consistente en un sensor implantable subcutáneo basado en electrodo amperométrico pero que no puede considerarse medición continua de glucosa, ya que el sistema sólo da un valor cuando el usuario realiza una lectura y no hay conexión continua entre el sensor y el monitor. El fabricante ha denominado a este sistema *monitorización flash* de la glucemia.

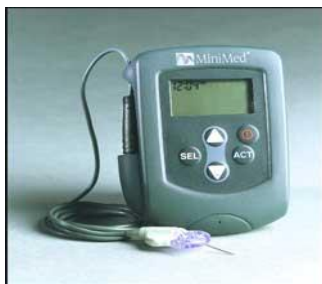


Figura 10: Sensor continuo de glucosa con visión retrospectiva CGMS Gold

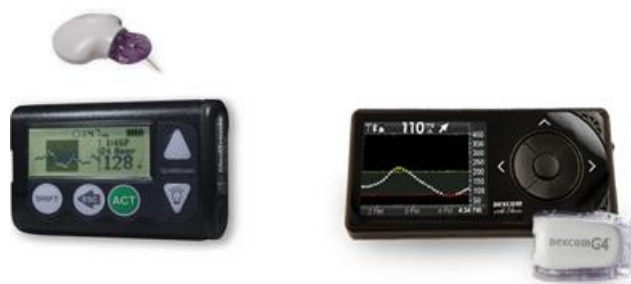


Figura 11. Sensores continuos de glucosa con visión en tiempo real (sistemas de Medtronic y Dexcom)



Figura 12. Sensores continuos de glucosa con visión en tiempo real integrados con ISCI (sistemas de Medtronic y Animas Vibe)



Figura 13. Sistema de monitorización Flash de Glucosa Freestyle Libre

a.2) Sensores basados en microdiálisis

Están basados igualmente en la inserción subcutánea de un dispositivo con una membrana semipermeable que permite el paso de glucosa y otras pequeñas moléculas pero que impide el paso de macromoléculas. Un fluido isotónico libre de glucosa es bombeado hasta la membrana y la glucosa del tejido intersticial pasa a este fluido por ósmosis y es finalmente medida por un sistema electroenzimático de glucosa-oxidasa. Esta tecnología ha tenido menos expansión pero han llegado a comercializarse algunos dispositivos como el GlucoDay de Menarini Diagnostics, que muestra una precisión aceptable para su uso clínico (31).

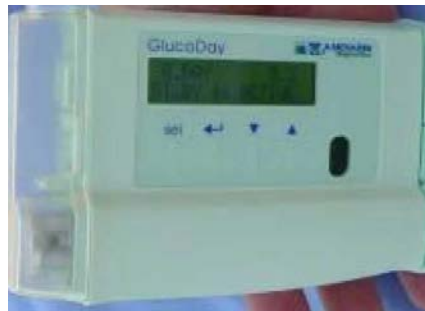


Figura 14: Sensor continuo de glucosa basado en microdiálisis GlucoDay

b) Sensores transdérmicos

Se trata de sensores semi-invasivos que fuerzan el paso, a través de la piel, de la glucosa del líquido intersticial hasta el sensor. El sistema más utilizado para forzar este paso es la iontoforesis: se aplica una pequeña diferencia de potencial eléctrico a nivel cutáneo, lo que produce una micro-corriente eléctrica ($<0,5 \text{ mA/cm}^2$) por la migración de Na^+ y Cl^- al cátodo y al ánodo respectivamente. Esto genera un flujo convectivo que arrastra la glucosa del fluido intersticial hacia el cátodo, donde se coloca un sensor electroenzimático basado en glucosa-oxidasa.

Utilizando esta tecnología llegó a comercializarse un dispositivo, con apariencia de reloj, denominado GlucoWatch, no obstante su precisión era poco satisfactoria y producía irritación cutánea y se abandonó su comercialización (32,33).



Figura 15. Sensor de glucosa transdérmico GlucoWatch

c) Sensores espectroscópicos (no invasivos, basados en tecnología óptica)

Están basados en el análisis de los espectros de absorción o de emisión molecular relacionados con la cantidad de glucosa en una zona determinada del organismo, después de la estimulación con algún tipo de radiación electromagnética. La tecnología más avanzada en este campo, aunque todavía no es de uso clínico rutinario, es la NIR (*Near InfraRed Analysis* o análisis del espectro infrarrojo cercano). Se utiliza una estimulación con radiación infrarroja (longitud de onda entre 750 y 2500 nm) sobre piel (dedo, lóbulo de la oreja, mejilla, antebrazo) o mucosa (lengua, mucosa oral) y se mide la modificación en su coeficiente de absorción y dispersión, que guarda relación con la concentración de glucosa. Existen limitaciones importantes ya que esta técnica se artefactúa mucho con cambios de temperatura, frecuentes en función de los cambios vasomotores que se producen en piel y mucosas, pero es una tecnología prometedora (34). Se investigan otras técnicas como tomografía de coherencia óptica, polarimetría o técnicas foto-acústicas pero que están todavía lejos de su uso clínico habitual.

Valoración de la calidad de la medida en monitorización continua de glucosa

Para valorar la calidad de la medida de los sistemas de monitorización continua de glucosa podemos medir la precisión (reproducibilidad de la medida) y la exactitud (coincidencia con el valor real de glucemia capilar o plasmática). La exactitud acostumbra a estimarse mediante los siguientes parámetros:

a) **MARD** (*mean absolute relative deviation*)

Se entiende por *absolute relative deviation* (ARD):

$$\text{ARD} = 100 \frac{|\text{Valor del sensor} - \text{valor de referencia}|}{\text{valor de referencia}}$$

La MARD es la media de la ARD para los sucesivos puntos de determinación. En ocasiones se calcula la mediana de ARD, que es menos dependiente de valores extremos y en algunas publicaciones es confuso si las siglas MARD corresponden a la media o a la mediana. Constituye un parámetro fácil de calcular y de comprender pero presenta limitaciones importantes. No permite valorar si las desviaciones son en sentido positivo o negativo ni si son sistemáticas o aleatorias. Así mismo, es muy dependiente de la magnitud de los valores de glucosa y de su dispersión. Algún estudio ha establecido diferente MARD para un mismo dispositivo en función de si se testaba en pacientes con diabetes tipo 1 (en general glucemias más altas y mayor dispersión de valores) o en pacientes con diabetes tipo 2 (35).

Por otra parte, el análisis de la desviación con métodos exclusivamente numéricos no permite una correcta valoración clínica de la relevancia del error, por lo que son necesarios sistemas de valoración de la calidad de la medida que analicen si la medición inadecuada tendría o no repercusión significativa en la dosis de insulina a administrar.

b) **Clarke EGA** (Clarke Error Grid Analysis)

Este sistema fue propuesto por WL Clarke en 1987 (36) inicialmente para la valoración de la exactitud de los glucómetros respecto a la glucemia venosa de referencia. Propone la confrontación de los pares de valores en una cuadrícula, de forma que quedan en unas zonas donde la desviación tiene mayor o menor significación clínica.

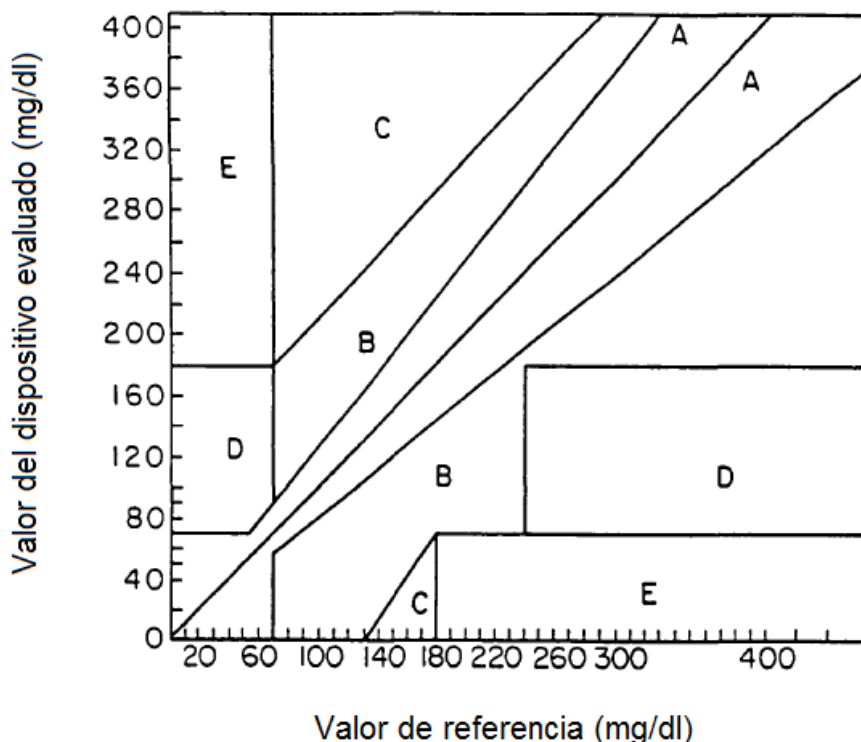


Figura 16: Cuadrícula original del Clarke-EGA (Adaptado de 36)

Zona A: Corresponde a puntos que se desvían menos del 20% del valor de referencia o que indica hipoglucemia (<70 mg/dl) cuando así lo indica el dispositivo de referencia. Zona de gran seguridad clínica.

Zona B: Corresponde a puntos que se desvían más del 20 % del valor de referencia pero que no llevarían a cambios de tratamiento o llevarían a errores benignos en la decisión terapéutica.

Zona C: Corresponde a puntos que podrían llevar a un sobretreatmento de un valor de glucosa aceptable y que podrían ocasionar hipo o hiperglucemia.

Zona D: Correspondería a puntos en los que se produce un fallo en la detección de valores de glucosa no aceptables.

Zona E: Correspondería a puntos en los que se llevaría a cabo una acción totalmente opuesta a la necesaria.

Este sistema fue adoptado posteriormente para la evaluación de los sensores continuos de glucosa y una forma frecuente de expresarla en la literatura es el porcentaje de valores en zonas A+B.

c) **CG-EGA** (*Continuous Glucose Error Grid Analysis*)

Este sistema fue propuesto en 2004 por BP Kovatchev junto con WL Clarke (37) como una adaptación específica del Clarke EGA para monitorización continua de glucosa, ya que aparte de la confrontación de valores puntuales confronta también el sentido y la velocidad de cambio de los valores de glucosa facilitados por el sensor respecto a los valores de referencia.

Se proponen dos cuadrículas que finalmente se combinan:

R-EGA (Rate EGA): Para cada par de valores de glucemia de referencia (RBG) tomados en dos tiempos diferentes se establece el *RBG rate of change* [*RBG rate of change* ($\text{mg} \cdot \text{dl}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) = $[\text{RBG}(t_2) - \text{RBG}(t_1)] / (t_2 - t_1)$]. De la misma forma se computa el ratio para los valores del sensor (SBG). *SBG rate of change* [*SBG rate of change* ($\text{mg} \cdot \text{dl}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) = $[\text{SBG}(t_2) - \text{SBG}(t_1)] / (t_2 - t_1)$].

Los pares de *rates of change* se confrontan en una cuadrícula dividida en zonas de la A a la E con significación clínica similar a las del Clarke-EGA original. A las zonas de la B a la E se le añade la denominación upper o lower para diferenciar respectivamente las de la parte alta o baja de la cuadrícula.

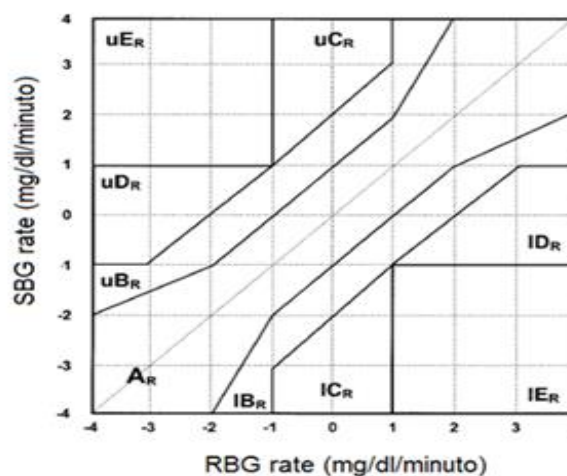


Figura 17: Cuadrícula de R-EGA en el CG-EGA. Adaptado de (37)

P-EGA (Point EGA): Se confrontan los pares de valores RBG y SBG de la forma tradicional del Clarke-EGA aunque las áreas de las zonas se modifican en función del *RBG rate of change*. Estas modificaciones han de hacerse de forma dinámica y se requiere un software específico.

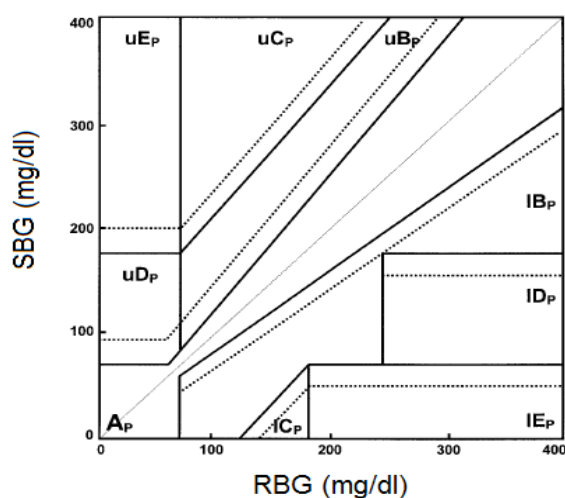


Figura 18: Cuadrícula de P-EGA en el CG-EGA. Adaptado de (37)

Matriz de combinación de R-EGA y P-EGA: Finalmente se elabora una matriz en la que existen tres grandes columnas en función del valor de glucemia de referencia: hipoglucemia (<70 mg/dl), euglucemia (70-180 mg/dl) o hiperglucemia (>180 mg/dl). Éstas se subdividen en las zonas del P-EGA y se confrontan con las zonas de R-EGA que se sitúan en las filas, clasificando cada intersección en lecturas exactas, lecturas con error benigno o lecturas erróneas.

		Point Error-Grid Zones										
		Hypoglycemia BG ≤ 70 mg/dL			Euglycemia 70 < BG ≤ 180 mg/dL			Hyperglycemia BG >180 mg/dL				
		A	D	E	A	B	C	A	B	C	D	E
Rate Error-Grid Zones	A	57.4%	18.8%	0%	53.2%	23.4%	0.1%	55.9%	9.4%	0%	0.1%	0%
	B	13.5%	5.1%	0%	11.6%	5.7%	0.1%	20.1%	3.7%	0%	0.1%	0%
	uC	0%	0%	0%	0.6%	0.5%	0%	1.5%	0.6%	0%	0%	0%
	IC	1.2%	0.4%	0%	0.4%	0.5%	0%	1.1%	0.3%	0%	0%	0%
	uD	0.6%	1.4%	0%	1.0%	0.7%	0%	2.0%	0.8%	0%	0%	0%
	ID	0.6%	0%	0%	1.0%	0.4%	0%	2.4%	0.3%	0%	0%	0%
	uE	0%	0.2%	0%	0.1%	0.2%	0%	0.6%	0.3%	0%	0%	0%
	IE	0.8%	0%	0%	0.4%	0.1%	0%	0.7%	0.1%	0%	0%	0%

Accurate Readings	Benign Errors	Erroneous Readings
-------------------	---------------	--------------------

Figura 18: Ejemplo de matriz de combinación de P-EGA y R-EGA en el CG-EGA. Adaptado de (38)

Evidencia científica sobre el impacto clínico de la monitorización continua de glucosa

Los primeros estudios para evaluar el impacto clínico de la monitorización continua de glucosa se publicaron en la década de 2000-2010 y evaluaron fundamentalmente los sistemas con visión retrospectiva. Si bien la monitorización retrospectiva se mostró útil para la identificación de hipoglucemias desapercibidas y para una mejor comprensión del perfil glucémico del paciente (39), su impacto en términos de reducción de HbA1c fue muy limitada (40-41).

A finales de ésta década ya empiezan a parecer los primeros estudios clínicos con monitorización de glucosa con visión en tiempo real. Utilizando esta tecnología, y con el apoyo de sistemas de telemedicina, sí que se empieza a demostrar una reducción significativa tanto de la HbA1c como de la variabilidad glucémica (42).

La JDRF promovió un gran ensayo clínico (43) en el que 322 pacientes con diabetes tipo 1, el 79% de los cuales llevaba tratamiento con ISCI, fue aleatorizado a uno de dos grupos paralelos; uno utilizando la monitorización habitual con glucemia capilar y otro utilizando monitorización continua en tiempo real. El *end point* primario era el cambio de HbA1c a las 26 semanas. El resultado obtenido fue muy dispar en función de los grupos de edad analizados. En el grupo de pacientes mayores de 25 años se observó una reducción de HbA1c en el grupo de monitorización continua respecto al grupo control de -0,53 puntos ($p < 0,01$) mientras que en el grupo de 8 a 14 años la diferencia de HbA1c fue de -0,13 puntos ($p = 0,29$) y en el grupo de adolescentes (15-24 años) fue de +0,08 ($p = 0,52$). El beneficio en reducción de HbA1c se correlacionó positivamente con el tiempo de utilización real del monitor continuo: el uso de al menos 6 días a la semana fue del 83% en adultos, del 50 % en niños y del 30 % en adolescentes. Este estudio puso de manifiesto que la tecnología de monitorización en tiempo real puede aportar un beneficio clínico real pero que es muy dependiente de la idiosincrasia del paciente (edad, capacidad o disposición a usar el dispositivo...). Por esta razón tienen especial interés para evaluar esta cuestión los estudios clínicos con diseño aleatorizado cruzado donde cada paciente se compara con sí mismo utilizando o no el sensor. El estudio SWITCH (44), publicado en 2012, aleatorizó a 153 pacientes con diabetes tipo 1 y en tratamiento con ISCI a una de dos secuencias de tratamiento con periodos de evaluación de 6 meses y un periodo de lavado intermedio de 4 meses. En una secuencia se disponía de 6 meses de sensor (*Sensor On*) y en los otros 6 meses sólo de glucemias capilares (*Sensor Off*). En el otro brazo la secuencia era inversa (*Sensor Off* seguido de *Sensor On* con los 4 meses de lavado intermedio). En la fase de *Sensor On* se consiguió una reducción de HbA1c de -0,43 puntos ($p < 0,001$), una reducción del tiempo en hipoglucemia ($< 3,9$ mmol/l) de 31 a 19 minutos/día ($p = 0,009$) y no se observaron diferencias significativas en cuanto a hipoglucemias graves. Así mismo, se observó que durante el periodo *Sensor On* los pacientes se administraron mayor número de bolus correctores, hicieron mayor número de cambios de basal temporal y mayor número de suspensiones manuales de la infusión de insulina.

Posteriormente se han publicado diversos meta-análisis que acaban de confirmar el beneficio real en términos de reducción de HbA1c de la monitorización continua de glucosa en tiempo real en pacientes con diabetes tipo 1 (45, 46).

Utilidad de la monitorización continua de glucosa en la medida de la variabilidad glucémica

La variabilidad glucémica puede definirse como la dispersión de los valores de glucemia. Si bien el parámetro fundamental para evaluar el grado de control metabólico y predecir el riesgo de complicaciones de la diabetes es la HbA1c, que constituye un valor exclusivamente de tendencia central, la variabilidad se ha propuesto también como un parámetro complementario que podría ser un factor de riesgo adicional e independiente para el desarrollo de complicaciones. La monitorización continua de glucosa ha potenciado el estudio de la variabilidad glucémica, pues nos da muchos valores de glucemia y ha favorecido la aparición de múltiples *softwares* que nos permiten un cálculo rápido.

Se han propuesto múltiples métodos para la medida de la variabilidad glucémica. A continuación revisamos los más destacados. Las ecuaciones están expresadas para la introducción de los valores de glucosa en mmol/l. (47):

- Desviación estándar (SD): Es una de las medidas más sencillas, utilizada ampliamente en estadística descriptiva.

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

Donde x_i sería cada valor de glucosa, \bar{x} la media de los valores y n el número de valores.

- M-Value(M): Mide las desviaciones respecto a un valor ideal de glucosa que frecuentemente se fija de forma arbitraria en 120 mg/dl.

$$M = \frac{\sum_{t=1}^{t_k} \left| 10 \times \log \frac{G_t \times 18}{IGV} \right|^3}{N}$$

Donde G sería el valor de glucosa, IGV el valor ideal de glucosa y N el número de valores.

- Mean amplitude of the largest glycaemic excursions(MAGE): Es la media aritmética de las distancias entre los nadirs y los picos de las excursiones glucémicas que superan una desviación estándar en un periodo determinado, normalmente 24 o 48 horas.

$$MAGE = \sum_X \lambda \quad \text{si } \lambda > v$$

Donde λ es el cambio de glucosa del pico al nadir, x el número de observaciones válidas y v una desviación estándar en el periodo analizado.

- Índice de labilidad (LI). Para su cálculo se han de sumar los cuadrados de las diferencias de las glucemias y dividir por el tiempo transcurrido entre medidas.

$$LI = \sum_{n=1}^{N-1} \frac{(G_n - G_{n+1})^2}{(t_{n+1} - t_n)}$$

Donde G son las medidas de glucosa, t el tiempo y N el número de medidas.

- Low/High blood glucose index (LBGI/HBGI). Valoran la extensión y la frecuencia de los valores extremos de hipo e hiperglucemia respectivamente.

Se realiza una transformación matemática para resolver la asimetría en la distribución de las glucemias y se genera un número que actúa como *score* de riesgo. Por debajo de 0 corresponde a LBGI y por encima de 0 a HBGI.

$$LBGI = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N rl(x_i) \quad HBGI = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N rh(x_i)$$

Donde N es el número de lecturas, rl el valor de riesgo asociado con glucemia baja (si $x < 0$), rh el valor de riesgo asociado con glucosa alta (si $x > 0$) y x la transformación no lineal de la glucosa medida.

- Average daily risk range (ADDR). Está basado en otra transformación matemática que combina LBGI y HBGI dando un valor único de riesgo de valores extremos. Un valor < 20 corresponde a riesgo bajo, entre 20 y 40 a riesgo moderado y por encima de 40 a riesgo elevado.

$$ADDR = \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N [LR + HR]$$

Donde N corresponde al número de lecturas, LR al riesgo atribuido a glucemias bajas y HR al riesgo atribuido a glucemias altas.

- J-Index (J). Tiene en cuenta la media y la desviación estándar y las corrige con la siguiente transformación matemática:

$$J = 0,324 \times (MBG + SD)^2$$

Donde MBG es la media y SD la desviación estándar.

- Glycemic risk assessment in diabetes equation (GRADE). Transforma los valores de glucosa en un índice de riesgo según la siguiente ecuación:

$$GRADE = \text{median} (425 \times \{ \log [\log (G_n)] + 0,16^2 \})$$

Donde G corresponde al valor de glucosa.

• Continuous overlapping net glycemc action (CONGA). Calcula la diferencia entre valores en un intervalo de tiempo, frecuentemente fijado en 60 minutos, y los aplica a la siguiente ecuación:

$$\text{CONGA} = \sqrt{\frac{\sum_{t=t_1}^{t_k} (D_t - \bar{D})^2}{k-1}}$$

$$\bar{D} = \frac{\sum_{t=t_1}^{t_k} D_t}{k} \quad D_t = G_t - G_{t-m}$$

Donde G es la glucosa medida, t el tiempo de medida, m el intervalo fijado (generalmente 60') y k el número de medidas.

• Mean absolute glucose (MAG). Calcula la suma de las diferencias entre los sucesivos valores de glucosa y lo divide entre el tiempo transcurrido, expresado en horas.

$$\text{MAG} = \frac{\sum_{n=1}^{N-1} (G_n - G_{n+1})}{T}$$

Donde G es la glucosa medida, n el número de medidas y T el tiempo, en horas.

Respecto al papel patogénico de la variabilidad glucémica en la génesis de las complicaciones vasculares de la diabetes, existe cierta controversia en la literatura. Por una parte, algunos trabajos básicos han mostrado que la oscilación de concentraciones de glucosa entre 5 y 20 mmol/l tienen un efecto más pernicioso (inducción de apoptosis) en cultivos de células endoteliales, que el mantenimiento de una concentración elevada de glucosa de 20 mmol/l (48) y que este fenómeno podría estar relacionado con el estrés oxidativo (49). Así mismo, estudios clínicos han relacionado la variabilidad glucémica con

incremento de marcadores biológicos de estrés oxidativo (50). Además, en un subestudio del DCCT (51) se evidenció que, a igualdad de HbA1c media, la progresión de retinopatía diabética era mayor en el grupo de pacientes tratados con terapia convencional respecto a los tratados con terapia intensificada, fenómeno atribuido a una mayor variabilidad glucémica en los primeros por recibir una pauta de insulina menos fisiológica que los segundos. Sin embargo diversos estudios publicados entre 2006 y 2009 por el grupo de Kilpatrick *et al.*, subanalizando las cohortes del DCCT y EL EDIC, no encontraron que la variabilidad glucémica, medida fundamentalmente como SD (52) o SD y MAGE (53) fueran factores de riesgo independientes para la progresión de microangiopatía. No obstante, el mismo grupo documentó en la misma cohorte que la variabilidad a más largo plazo, medida como la SD de la HbA1c, sí que era un factor de riesgo independiente para la aparición o progresión de retinopatía y nefropatía (54). Así mismo, esta variabilidad a largo plazo ha sido evaluada en estudios posteriores y un metanálisis publicado en 2015 (55) concluye que la variabilidad de HbA1c (medida como SD) es un factor de riesgo independiente para retinopatía, nefropatía y enfermedad cardio-vascular en pacientes con diabetes tipo 1.

1.2.2.2. Bombas de infusión subcutánea continua de insulina

Las bombas o microinfusoras de ISCI son unos dispositivos electrónicos-mecánicos que se cargan de insulina (antiguamente con insulina regular y actualmente con análogos rápidos) y permiten administrar la hormona de forma continua, con una tasa de infusión basal que habitualmente se deja prefijada con una velocidad de infusión para cada hora y que permiten asimismo administrar bolus a demanda para cubrir las ingestas o corregir desviaciones en la glucemia. Son dispositivos ya clásicos, utilizados desde la década de 1960-1970.

En 1963, Arnold Kadish ya desarrolló un prototipo ideado para una administración continua y más fisiológica de insulina en pacientes con diabetes tipo 1 (56). No obstante utilizaba la vía endovenosa, con sus consiguientes efectos adversos, y era de grandes dimensiones (ver figura 19), por lo que su uso fue limitado.

Posteriormente, en la década de 1970 se miniaturizaron y se adaptaron para el uso subcutáneo y a finales de esta década existían algunos modelos comercializados y empezaron a aparecer los primeros estudios clínicos sobre su impacto en el control de la diabetes (57).



Figura 19: Prototipo de bomba portátil para infusión continua de insulina endovenosa desarrollado en la década de 1960.

Posteriormente, durante la década de 1980-1990 se realizaron múltiples estudios y en la década de 2000 se publicaron numerosos metanálisis que ponen de manifiesto que la utilización de ISCI permite, frente a la utilización de múltiples dosis de insulina, una reducción de HbA1c entre 0,35 y 0,95 puntos de HbA1c (58-62). Aunque esta reducción de HbA1c puede parecer muy modesta, hay que tener en cuenta que muchos de los estudios incluidos reportaron conjuntamente con la reducción de HbA1c una reducción del número de hipoglucemias, lo que evidentemente mengua la magnitud de la reducción de HbA1c.

En la actualidad, las microinfusoras utilizadas en nuestro medio ofrecen múltiples prestaciones como posibilidad de instaurar tasas de basal temporal, aumentando o disminuyendo el porcentaje de la basal habitual durante un periodo de tiempo, utilizar bolus de de diferente morfología (estándar, expandido, dual), configurar calculadores de bolus para ayudar en la decisión de la dosis en función de unos objetivos, ratio insulina/hidratos de carbono y factor de sensibilidad a la insulina pre-configurados, etc...

Tabla 5: principales características técnicas de las microinfusoras más utilizadas en nuestro medio. Adaptado de (63).

	Accu-Chek Combo	Animas 2020	Paradigm Veo
Características físicas			
Peso (g)	100	98	108/100
Baterías	1AA litio	1,5 vAA	AAA alcalinas
Duración	1 mes	2 semanas	1 mes
Tipo insulina	U/100	U/100	U/100
Capacidad (U)	315	200	300/180
Bolus			
Mínimo (U)	0,1	0,05	0,025
Máximo (U)	25	35	75
Incrementos (U)	0,1	0,05	0,025
Estándar	Sí	Sí	Sí
Expandido	Sí	Sí	Sí
Dual	Sí	Sí	Sí
Audible	Sí	Sí	Sí
Ayuda	Sí	Sí	Sí
Basal			
Número de pautas prefijadas	5	4	3
Mínimo (U/h)	0,05	0,025	0,025
Máximo (U/h)	50	25	75
Incrementos (U)	0,05	0,025	0,025
Nº Segmentos de basal	24	12	48
TB Temporal	%	%	% y U

Asimismo, y como ya hemos comentado en el apartado de monitorización continua de glucosa, existen comercializados en nuestro medio dispositivos integrados de bomba y sensor. Estos están dotados de alarmas de hipo/hiperglucemia y de tendencias. Además, los dispositivos Paradigm Veo de Medtronic suspenden la infusión de insulina si se rebasa el umbral de hipoglucemia y los dispositivos 640 G de Medtronic suspenden la infusión de insulina ante predicción de hipoglucemia, siempre que el paciente no haya respondido de forma adecuada a la alarma previa. Los estudios de utilidad clínica de estas formas iniciales de automatización del control glucémico serán analizadas en el apartado 1.2.3.



Figura 20. Microinfusoras de insulina Accu-Chek Combo, Animas 2020 y sistemas de bomba + sensor Paradigm Veo y 640 G.

1.2.2.3. Algoritmos de control

El algoritmo de control es el elemento fundamental de un páncreas artificial. Desde un punto de vista conceptual, el algoritmo ideal debería tener en cuenta todas las variables que intervienen en la homeostasis de la glucosa así como diferentes elementos relativos al funcionamiento del sistema (errores de medida, necesidad de calibración, etc...). Como es muy difícil modelar matemáticamente todos los parámetros que influyen en la homeostasis de la glucemia, muchos de los cuales ni conocemos con exactitud, la mayoría de controladores diseñados para el control de pacientes con diabetes tipo 1 utilizan exclusivamente como entrada la medida continua de glucosa y como salida la cantidad de insulina a administrar. Se han propuesto también

abordajes con salida bihormonal (insulina y glucagón) que serán comentados en el apartado 1.2.3. y, como ya hemos comentado, existen también numerosos controladores híbridos que requieren introducir manualmente información como el aviso de que se va a producir una ingesta.

Desde el punto de vista de la ingeniería de control, las estrategias utilizadas para conformar algoritmos para un páncreas artificial pueden clasificarse en tres grandes grupos (64):

1. Algoritmos con control Proporcional-Integral-Derivativo (PID)

Se trata de un esquema clásico utilizado previamente para control de procesos industriales. Evalúa continuamente cómo evoluciona la desviación entre el valor deseado de la variable a controlar (en nuestro caso la glucosa) y la situación actual y aplica correcciones en función de tres componentes:

-Proporcional: Evalúa la diferencia entre el valor actual y el valor objetivo. Por ejemplo, si el objetivo es 100 mg/dl y un paciente A tiene una glucemia de 200 mg/dl y un paciente B una glucemia 150 mg/dl, el paciente A recibirá mayor dosis de insulina proveniente del componente proporcional.

-Derivativo: Evalúa la velocidad de cambio en el momento. Si dos pacientes, A y B, tienen una glucemia de 200 mg/dl pero el paciente A está aumentando a 2 mg/dl/minuto y el B a 1 mg/dl/minuto, el paciente A recibirá mayor dosis de insulina proveniente del componente derivativo.

-Integral: Evalúa la evolución de la glucemia en un periodo prolongado de tiempo previo y la insulina administrada en el mismo. Por ejemplo, si dos pacientes A y B tienen una glucemia de 200 mg/dl y el cambio de glucemia en los últimos 10 minutos es de 0 mg/dl/minuto para ambos, el aporte de insulina proveniente de los componentes proporcional y derivativo será igual para los dos; pero si el paciente A ha permanecido a 200 mg/dl durante 3 horas y el B sólo 20 minutos y se analiza la insulina administrada previamente, probablemente el A tendrá mayor resistencia a la insulina y merecerá una mayor dosis, proveniente en este caso del componente integral.

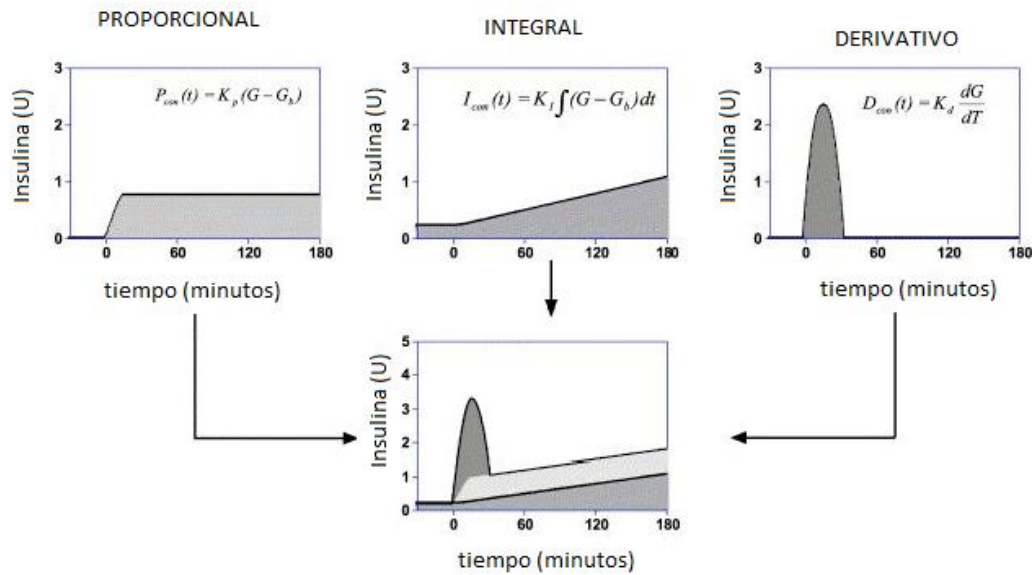


Figura 21: Esquema de los diferentes componentes de un algoritmo PID para el control automatizado de glucemia en pacientes con diabetes tipo 1. Algunos autores han establecido una cierta homología entre la insulina propuesta por este tipo de algoritmo y el patrón fisiológico de secreción en 2 fases de la célula beta natural. Adaptado de (65).

2. Algoritmos con predicción basada en modelo (MPC).

Son algoritmos que se basan en modelos matemáticos de la homeostasis de la glucosa. Establecen una predicción de cómo evolucionará la glucemia, según el modelo, en un horizonte temporal y proponen una solución (variación en infusión de insulina). Llegados a aquel punto del tiempo revaloran la situación haciendo una nueva predicción en un nuevo horizonte temporal y vuelven a corregir la acción. Existen diferentes modelos matemáticos de homeostasis de la glucemia, siendo los más utilizados los desarrollados por Claudio Cobelli (66), de la Universidad de Padua y por Roman Hovorka (67) de la Universidad de Cambridge.

La mayoría de algoritmos que utilizan MPC son adaptativos y van redefiniendo diferentes parámetros de actuación en función de los resultados obtenidos en sus intervenciones previas (fundamentalmente sensibilidad a la insulina). Estos algoritmos pueden tener diferentes entradas, aparte de la glucemia actual como serían la ingesta de carbohidratos y datos referentes a las características del

paciente (peso, dosis de insulina habitual) y proporcionan como salida la insulina a administrar y, en algunos casos, el tiempo de la nueva entrada de glucemia.

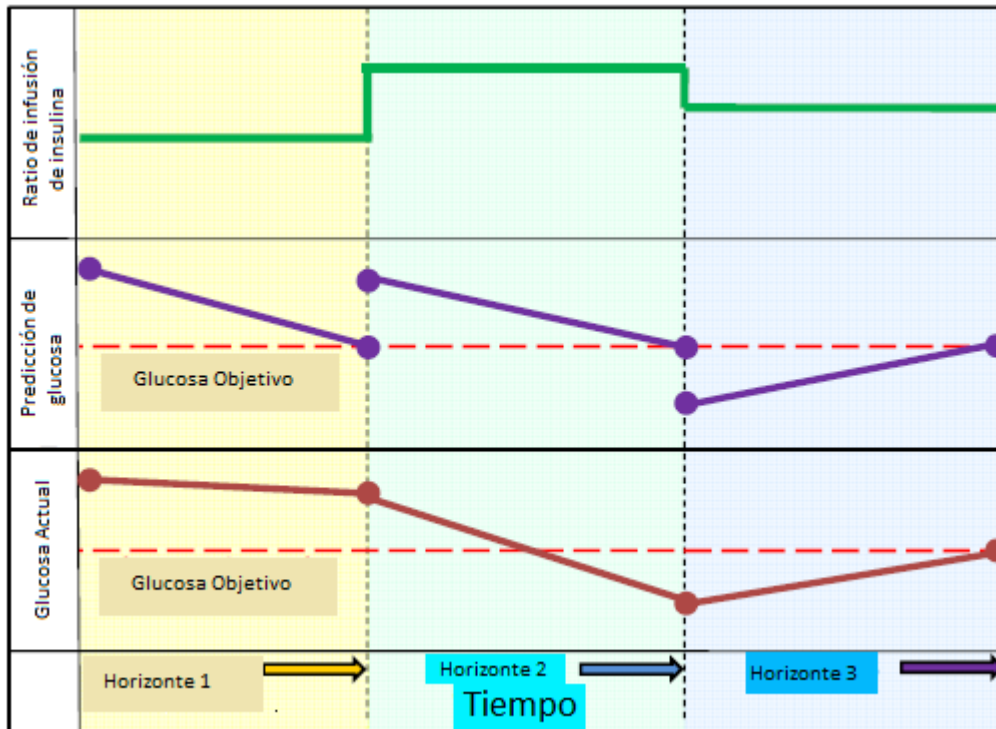


Figura 22. Esquema de la actuación de un algoritmo de control de la glucemia basado en MPC.

Se parte de una situación inicial en la que la glucemia está por encima del valor objetivo. Basado en su modelo matemático de homeostasis de la glucosa, el algoritmo estima una cantidad de insulina con la que predice que la glucosa estará en objetivo en el horizonte temporal 1. Llegado a ese tiempo, la glucosa sigue estando por encima de objetivo, por lo que vuelve a aumentar la infusión de insulina según su predicción de necesidades para un horizonte temporal 2. Llegados a ese punto, la glucemia está por debajo de objetivos, por lo que reduce la insulina a administrar en base a su predicción para el horizonte temporal 3. Adaptado de (68).

3. Miscelánea:

En este grupo se incluyen algoritmos muy variados. Algunos abordajes pretenden desarrollar sistemas que simulen el razonamiento de los clínicos que atienden a los pacientes con diabetes, intentando plasmar en un *software* el control heurístico que durante años se ha utilizado en insulino terapia tradicional, pero optimizándolo. También existen algoritmos por inversión de un

modelo matemático de homeostasis de glucosa y algoritmos bio-inspirados, intentando simular la respuesta de la célula beta natural. A continuación se mencionan los más destacados:

a) Lógica difusa: Es un método de ingeniería de control propuesto para abordar fenómenos con múltiples variables (algunas no bien conocidas) y por tanto difíciles de modelar matemáticamente. Se basa en evitar categorías absolutas (por ejemplo verdadero *versus* falso) y trata de dar diferentes grados de las varias categorías a cada entrada. En diabetes, el grupo que más ha trabajado en este campo es el de Moshe Phillip, de la Universidad de Tel Aviv, que ha desarrollado un controlador denominado MD-Logic que, utilizando lógica difusa, intenta imitar el razonamiento de los clínicos (69).

b) Redes neuronales artificiales. Es una metodología utilizada en inteligencia artificial que pretende simular el comportamiento fisiológico de las neuronas humanas. Una red neuronal se compone de unidades llamadas neuronas. Cada unidad recibe una serie de entradas a través de interconexiones y emite una salida. Esta salida viene dada por tres funciones: 1. Propagación o excitación: consiste en el sumatorio de cada entrada multiplicada por el peso de su interconexión (valor neto). Si el peso es positivo, la conexión se denomina excitatoria; si es negativo, se denomina inhibitoria. 2. Activación: modifica a la anterior. Puede no existir, siendo en este caso la salida la misma función de propagación. 3. Transferencia: Se aplica al valor devuelto por la función de activación. Se utiliza para acotar la salida de la neurona y generalmente viene dada por la interpretación que queramos darle a dichas salidas. Algunos grupos han trabajado en su aplicación al control en lazo cerrado de la diabetes tipo 1 (70,71).

c) Control por inversión. Se trata de un algoritmo obtenido mediante la inversión de un modelo matemático de la dinámica insulina-glucosa. El modelo original estima la glucemia que se obtiene a partir de la insulina secretada por el páncreas; con la inversión preguntamos al controlador cuanta insulina precisamos para obtener una glucemia óptima. Este abordaje ha sido

desarrollado principalmente por Agustín Rodríguez-Herrero, de la Universidad Politécnica de Madrid, y testado en pacientes simulados (*in silico*) (72) y en 2 experiencias clínicas piloto (73).

d) Controlador inspirado en el funcionamiento de la célula beta. Este abordaje ha sido desarrollado fundamentalmente por investigadores del Imperial College de Londres y ha consistido en un modelado matemático de la secreción de insulina por la célula beta y una adaptación a trabajar (senzar glucosa e infundir insulina) en el medio subcutáneo. Ha sido testado *in silico* (74) y en un estudio clínico, en el que ha mostrado reducción del tiempo en hipoglucemia (75).

1.2.3. Estudios clínicos con páncreas artificial

Aproximadamente, a partir de 2005, coincidiendo con la mejoría tecnológica de los sensores continuos de glucosa con visión en tiempo real, empiezan a aparecer los principales estudios clínicos que evalúan la utilidad de diferentes dispositivos de páncreas artificial. En la figura 23 podemos observar la evolución del número de publicaciones, que es exponencial sobre todo a partir de 2012.

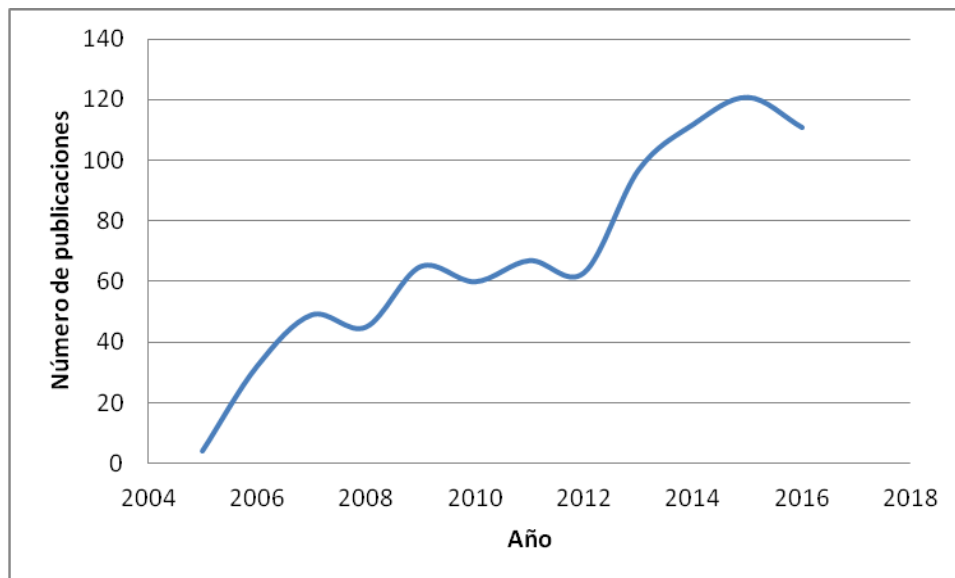


Figura 23: Número de publicaciones por año, indexadas en PubMed, haciendo referencia a páncreas artificial. Datos tomados de PubMed en noviembre de 2016 (76).

El diseño de los estudios clínicos es muy heterogéneo ya que para la evaluación de un dispositivo sanitario no existe un esquema de fases de ensayo (I-IV) tan establecido como lo hay en el desarrollo de fármacos. Además, hasta hace escaso tiempo no ha existido consenso entre los investigadores sobre cuáles eran los parámetros fundamentales de eficacia y seguridad de los dispositivos que debían evaluarse. Al tratarse, especialmente los primeros estudios, de intervenciones de corta duración, los indicadores habituales de control glucémico (HbA1c o incluso fructosamina) no serían válidos, pues como cambian muy lentamente no reflejarían los potenciales beneficios de la intervención terapéutica experimental. De ésta forma el porcentaje de tiempo en glucemia objetivo se ha ido imponiendo como estándar de eficacia. No obstante los rangos de glucemia objetivo han sido muy variables de un estudio a otro, unos han utilizado valores de glucosa del sensor subcutáneo y otros glucemia plasmática, etc...

En 2016 se publicó en *Diabetes Care* (77) una extensa reflexión sobre cómo deberían ser los grandes ensayos pivotaes que se realizarán en los próximos años y que servirán para solicitar la autorización de los dispositivos por las agencias reguladoras y la financiación por las aseguradoras. Pese a que no existen respuestas absolutas, los autores recomiendan diseños aleatorizados paralelos (ya que los cruzados requerirían un tiempo de lavado importante para medir repercusión en la HbA1c), incluir pacientes representativos de la población general con DM tipo 1 (no sólo a usuarios de ISCI), aleatorización (2:1) a páncreas artificial versus control, utilizar como terapia control el tratamiento habitual (y no exclusivamente ISCI con sensor continuo en lazo abierto), y duraciones mínimas de 6 meses para poder establecer y demostrar hipótesis de superioridad en reducción de HbA1c y del tiempo en hipoglucemia (<60 mg/dl).

Por el momento no se dispone de estos estudios pivotaes. A continuación haremos una breve revisión de los estudios clínicos más destacados y los clasificaremos en 4 categorías:

a) Estudios clínicos con dispositivos de primera generación de la JDRF

Como hemos comentado en el apartado 1.2.1., y esquematizado en la tabla 3, los dispositivos de primera generación corresponden a sistemas con capacidad de decisión limitada: suspensión de la infusión basal de insulina si se sobrepasa un umbral de hipoglucemia, suspensión de infusión basal de insulina si se prevé que se rebasará un umbral de hipoglucemia o reducciones o aumentos de la infusión basal de insulina si se prevé hipo o hiperglucemia. En la actualidad sólo se encuentran comercializados dispositivos de las dos primeras categorías (sistema Paradigm Veo y sistema 640 G respectivamente, de Medtronic). Para su autorización se realizaron diversos ensayos clínicos que resumimos a continuación.

En 2012 se publicó el primer ensayo (78) sobre la eficacia de la suspensión de infusión de insulina por umbral de hipoglucemia. 50 pacientes con diabetes tipo 1, tratados con ISCI y sensor continuo de glucosa con visión en tiempo real, participaron en 134 sesiones experimentales de inducción de hipoglucemia (<85 mg/dl) mediante ejercicio físico. El estudio tenía un diseño cruzado con un periodo de lavado de unos días; en una sesión los pacientes tenían el sistema de suspensión automática activado y en otro desactivado. Con el sistema activado la duración de la hipoglucemia fue significativamente menor (138 vs 170 minutos; $p=0,006$) y el nadir de glucemia mayor (59,5 vs 57,6; $p=0,001$) que con el sistema de suspensión desactivado. Posteriormente se llevó a cabo un estudio en situación ambulatoria y en condiciones de vida reales en el que 247 pacientes con diabetes tipo 1 y antecedente documentado de hipoglucemia nocturna, se aleatorizaron a recibir durante 3 meses terapia con ISCI y sensor de glucosa en tiempo real estándar o tratamiento con el sistema con suspensión automática de insulina por umbral de hipoglucemia. En el grupo de suspensión automática se redujo significativamente el área bajo la curva (AUC) de hipoglucemia nocturna (≤ 65 mg/dl entre las 22:00 y las 08:00h) en un 37,5 % (980 ± 1200 mg/dl x minuto vs 1568 ± 1995 mg/dl x minuto; $p < 0,001$) así como los episodios totales (1,5 por paciente/semana vs 2,2 por paciente semana; $p < 0,001$). Durante los 3 meses de evaluación se produjeron 4 episodios de hipoglucemia grave y todos ocurrieron en el grupo control (79).

Posteriormente se testó la tecnología de suspensión de infusión de insulina por predicción de hipoglucemia. En un estudio publicado en 2014 (80), 45 pacientes con diabetes tipo 1 participaron en un ensayo de 42 noches en el que, aleatoriamente, un sistema de suspensión de insulina si se preveía un valor <80 mg/dl en los próximos 30 minutos estaba activado o desactivado. Se definió hipoglucemia como dos valores consecutivos de sensor <60 mg/dl y ésta se produjo en el 21 % de las noches en las que el sistema de suspensión estaba activado frente al 33 % de las noches en las que no lo estaba (Odds Ratio 0,52 [95% CI 0,43–0,64]; $p < 0,001$).

b) Estudios clínicos, con dispositivos a partir de segunda generación, en medio intrahospitalario.

El primer estudio clínico que evaluó la factibilidad de un sistema de páncreas artificial utilizando el escenario subcutáneo se publicó en *Diabetes* en 2006 por GM Steil, investigador vinculado a Medtronic, y por otros investigadores de la Universidad de California-Los Ángeles y la Stony Brook University de Nueva York (81). Consistió en un estudio de brazo único que incluyó a 10 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y los mantuvo 30 horas bajo el control de un algoritmo PID, consiguiendo una permanencia del 75 % del tiempo en un rango de glucemia entre 70-180 mg/dl.

Posteriormente, entre 2010 y 2014 se han publicado los principales ensayos clínicos con brazo control (fundamentalmente ISCI acompañada de monitorización continua de glucosa) que han testado inicialmente, y por tanto en medio intrahospitalario, los diferentes algoritmos propuestos. A continuación revisamos las principales publicaciones de los grupos más relevantes, analizando especialmente los datos de control glucémico nocturno.

El grupo de Roman Hovorka, de la Universidad de Cambridge, trabaja con algoritmo MPC y publicó en 2010 en *Lancet* (82) un artículo en el que se exponían tres experimentos de lazo cerrado -a) control nocturno frente a ISCI, b) lazo cerrado tras ingesta de hidratos de carbono de diferentes velocidades de absorción y c) tras ejercicio físico- en 19 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en edad pediátrica (5-18 años). En el análisis secundario de datos agregados, demostró una permanencia en glucemia objetivo (3,9-8

mmol/l) entre las 00:00 y las 08:00h del 79 % del tiempo con el sistema de lazo cerrado frente al 35 % en el brazo control ($p=0,0025$) así como menor tiempo en hipoglucemia con el sistema experimental (6,1 vs 3 %; $p=0,027$).

El *International Artificial Pancreas (iAP) Study Group* liderado por Boris Kovatchev, de la Universidad de Virginia, Eric Renard, de la Universidad de Montpellier y Claudio Cobelli, de la Universidad de Padua, trabaja con algoritmo MPC y publicó en 2012 en *Diabetes* (83) un compendio de estudios incluyendo adultos ($n=27$) y adolescentes ($n=11$) testando su algoritmo en diferentes escenarios. En control nocturno demostró una permanencia en un rango de glucemia objetivo exigente (4,4-7,7 mmol/l) del 79,3% frente al 42,7% en el brazo control ($p<0,05$) y una reducción de 2,7 veces del tiempo en hipoglucemia.

El grupo de investigación promovido por Medtronic y liderado por el pediatra australiano Michael J. O'Grady publicó en 2013 en *Diabetes Care* (84) un estudio clínico con el sistema *Medtronic Portable Glucose Control System (PGCS)*, que utiliza un algoritmo PID. El estudio incluyó 8 sujetos con edades entre 12 y 25 años y demostró superioridad del sistema experimental frente al brazo control (tiempo en objetivo 3,9-8,0 mmol/l: 84,5 vs 46,7%; reducción del tiempo en hipoglucemia $<3,3$ mmol/l: 3% vs 0,9%; $p<0,0001$).

El grupo liderado por Moshe Phillip, de la Universidad de Tel Aviv y por Tedej Battelino, de la Universidad de Ljubljana, trabaja con el algoritmo MD-Logic y publicó en 2013 un ensayo clínico cruzado con 12 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 con lazo cerrado frente a ISCI. El porcentaje de tiempo en glucemia objetivo (3,5-7,7 mmol/l) fue del 76% con el sistema experimental frente al 29 % en el brazo control ($p=0,02$) y los episodios de hipoglucemia se redujeron de 3 en el brazo control a 0 en el experimental (85).

c) Estudios clínicos, con dispositivos a partir de segunda generación, en medio ambulatorio.

A partir de 2013, han empezado a aparecer publicaciones de estudios que cada vez testan los sistemas de páncreas artificial en escenarios más ambulatorios y similares a la vida real de los pacientes con diabetes.

En 2013, el grupo de Moshe Phillip, publicó en NEJM (86) un ensayo clínico en el que 56 pacientes entre 10 y 18 años pasaron 2 noches consecutivas en un “*Diabetes Camp*” que sería una especie de campamento de colonias, en el que los pacientes no tendrían la misma libertad que en casa pero tampoco serían las condiciones de ingreso hospitalario en que se desarrollaron los ensayos clínicos descritos en el apartado 1.2.3.b. Una noche los pacientes llevaban control estándar con ISCI más monitorización en tiempo real y en la otra tenía control automatizado con el sistema MD-Logic. El sistema experimental demostró una reducción de la mediana de glucemia nocturna (140,4 versus 126,4 mg/dl) y de los episodios de hipoglucemia (<63 mg/dl) de 22 versus 7 (p=0,02).

Este mismo grupo ha publicado en 2014 (87) un ensayo clínico en el que 24 pacientes con edades entre 12 y 43 años participaron en un estudio cruzado con periodos de 6 semanas, uno con ISCI más monitorización continua en tiempo real y otro con el sistema de páncreas artificial para control nocturno. El sistema experimental ha demostrado un incremento del tiempo en objetivo (70-140 mg/dl) del 47,4 vs 36,3 % (p=0,003), una reducción de la AUC del tiempo en hipoglucemia (<70 mg/dl) de 110,16 vs 216,1 mg/dl x minuto (p=0,036) y un menor requerimiento de insulina nocturno.

El grupo de Hovorka también publicó en 2014 (88) un estudio abierto, aleatorizado y cruzado con 17 pacientes adultos con diabetes tipo 1 con periodos de 8 días (uno ingresado y 7 ambulatorios) utilizando páncreas artificial (MPC) o ISCI más monitorización en tiempo real. Con el sistema de páncreas artificial demostraron una reducción de la glucemia media (8,1 vs 8,8 mmol/l; p=0,027) y un incremento del tiempo en objetivo (3,9-10 mmol/l) del 75% vs 62 % (p=0,005). De este mismo grupo es también un estudio con 16 adolescentes (12-18 años) y 2 periodos cruzados de 3 semanas en orden aleatorio para evaluar el control nocturno, utilizando páncreas artificial (MPC) o ISCI más monitorización en tiempo real. La utilización del sistema experimental incrementó el tiempo en objetivo (3,9-8 mmol/l) del 47 al 64 % (p<0,001) y redujo el tiempo en hipoglucemia (<63 mg/dl) del 17 al 10 % (p=0,01) (89).

También en 2014, el grupo de SJ Rusell, FH El-Khatib y ER Damiano, de la Harvard Medical School y la Universidad de Boston publicaron un estudio con un sistema de páncreas artificial bihormonal (utilizando insulina y glucagón) con

2 grupos, uno de adultos (n=20) y otro de adolescentes (n=32) con periodos de 5 días utilizando el sistema de páncreas artificial o ISCI en situación totalmente ambulatoria. En adultos, la utilización del sistema experimental redujo la glucemia media (133 vs 159 mg/dl; $p < 0,001$) y el tiempo en hipoglucemia (4,1% vs 7,3%; $p = 0,001$). En el grupo de adolescentes se redujo igualmente la glucemia media pero las diferencias en hipoglucemia no fueron significativas (90).

El grupo de Kovatchev también ha realizado numerosos ensayos con su algoritmo MPC en medio ambulatorio. En un estudio publicado también en 2014 (91) 20 pacientes con diabetes tipo 1 participaron en 2 sesiones ambulatorias de 40 horas, una en lazo abierto y otra en lazo cerrado con el objetivo principal de reducir el riesgo de hipoglucemia. No hubo restricciones dietéticas y se incluyeron caminatas de 45 minutos. Con el control en lazo cerrado se redujo el LBGI en 0.64 ($p = 0.003$) y se redujeron las hipoglucemias con requerimiento de carbohidratos orales de 2,4 episodios/sesión a 1,2 episodios por sesión aunque como contrapartida se elevó discretamente la glucemia media de 8,4 a 8,9 mmol/l ($p = 0,04$). Este mismo grupo ha publicado en 2015 (92) un estudio cruzado con una intervención más larga, de 2 meses, en la que los pacientes llevaban o bien ISCI más monitorización en tiempo real o bien páncreas artificial para el control desde las 20:00 a las 08.00h. El tiempo en objetivo (3,9-10 mmol/l) durante este periodo vespertino-nocturno fue superior con el sistema de páncreas artificial (66,7 % vs 58,1%; $p < 0,0001$), el uso del mismo conllevó una reducción del tiempo en hipoglucemia ($< 3,9$ mmol/l) del 1,7 % vs 3,0% ($p < 0,0001$) y se observó una discreta superioridad en reducción de HbA1c (-0,3% vs -0,2 %; $p = 0,047$) durante el periodo experimental.

d) Estudios clínicos con páncreas artificial en condiciones especiales (embarazo, ejercicio, comparación de controladores...)

d.1) En embarazo

El uso de control en lazo cerrado durante el embarazo complicado por diabetes mellitus tipo 1 ha sido especialmente estudiado por el grupo de Hovorka. En un estudio publicado en 2011 (93) 12 pacientes fueron aleatorizadas a control por

su sistema de páncreas artificial MPC vs ISCI durante periodos de 24 horas en 2 ocasiones (una en semana 19 y otra en semana 23 de gestación). El tiempo en glucosa objetivo (63-140 mg/dl) fue similar en ambos grupos (81 % vs 81 %; $p=0,75$) pero el sistema de páncreas artificial redujo discretamente el tiempo en hipoglucemia (0,0 vs 0,3%; $p=0,04$). El mismo grupo ha publicado en 2016 (94) un ensayo cruzado y abierto, en esta misma población, en el que 12 pacientes han pasado un periodo de 4 semanas con páncreas artificial y 4 semanas con ISCI más monitorización en tiempo real. El uso de páncreas artificial incrementó el porcentaje de tiempo en objetivo (3,5-7,8 mmol/l) del 59,5 % al 74,7 % ($p=0,002$), mejoró la glucemia media nocturna (119 vs 133 mg/dl; $p=0,009$) pero no redujo significativamente el tiempo en hipoglucemia (1,3% vs 1,9%; $p=0,28$).

d.2) Ejercicio físico

La actividad física tiene numerosos beneficios para la salud pero su práctica es un importante factor de perturbación en la homeostasis de la glucosa para los pacientes con diabetes tipo 1, hecho que en ocasiones limita su realización. La ayuda de la inteligencia artificial en el ajuste automático del tratamiento en función de la actividad física detectada puede suponer un avance significativo para la solución de este problema. No obstante, el modelado matemático de la respuesta hormonal a la actividad física es complejo. En general la actividad física aumenta el consumo de glucosa por el músculo estriado y la respuesta fisiológica suele ser una disminución de la insulinemia y un aumento del glucagón. Sin embargo, la proporción de estos cambios es muy variable en función de la intensidad de la actividad física e incluso en ejercicios aeróbicos a intensidad vigorosa o en ejercicios anaeróbicos supramáximos puede producirse un aumento rápido de las catecolaminas, la GH y el cortisol que requieran después un aumento de la insulina (95).

El grupo de Kovatchev ha integrado en algún estudio clínico la detección de frecuencia cardiaca a su algoritmo para evaluar la protección frente a hipoglucemia inducida por actividad física, observando fundamentalmente una limitación en el descenso de glucemia inducido por actividad física y una muy modesta reducción del LBGI (96). En otro estudio más reciente con la misma estrategia (97) ha demostrado una reducción significativa del tiempo <70 mg/dl

(0,5% vs 7,4%; $p=0,028$). Por tanto, la adición de la frecuencia cardiaca a las entradas del algoritmo parece útil pero insuficiente para un completo feedback sobre la actividad física y probablemente sea necesaria la información de otros dispositivos como acelerómetros para documentar mejor el ejercicio realizado.

d.3) Estudios clínicos con comparación de controladores

En los últimos años, y tras disponer ya de la evidencia de la eficacia de muchos controladores, se han realizado algunos estudios clínicos *head-to-head* para evaluar que controlador consigue mejores resultados.

En un estudio publicado en 2016 por investigadores del William Sansum Diabetes Center de California, 30 pacientes con diabetes tipo 1 participaron en un ensayo cruzado de lazo cerrado con periodos de evaluación de 27,5 horas comparando un controlador MPC vs uno PID. El controlador MPC mantuvo mayor tiempo en rango de glucemia objetivo (70-180 mg/dl) a los pacientes que el PID (74,4% vs 63,7%; $p = 0.020$). También redujo la glucemia media (138 mg/dl vs 160 mg/dl; $p=0,012$) y controló mejor la glucemia post-prandial tras una ingesta no anunciada de 65 g de hidratos de carbono (glucemia a las 5 horas 180 mg/dl vs 220 mg/dl; $p=0,019$) (98).

1.3. Desarrollo de un algoritmo predictivo y basado en reglas (pRBA) para el control glucémico de pacientes con diabetes tipo 1

Pese a la existencia de múltiples algoritmos para el control automatizado de la glucemia en pacientes con diabetes tipo 1, no existe un *gold standard* sobre la estrategia óptima de controlador. En este contexto, investigadores del grupo de Bioingeniería y Telemedicina (GBT) de la Universidad Politécnica de Madrid (UPM), en colaboración con investigadores clínicos del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitari Parc Taulí de Sabadell, desarrollaron a principios de la década de 2010 un algoritmo de control denominado *Predictive Rule-Based Algorithm (pRBA)*. La estrategia de control basada en reglas para el tratamiento de la diabetes ya ha sido utilizada por autores como Mauseth (99), utilizando lógica borrosa o Wang (100) utilizando reglas booleanas.

El controlador pRBA está compuesto por dos elementos principales:

- a) Controlador basal
- b) Calculador de bolus de corrección

Así mismo, incluye dos módulos de seguridad para la prevención de hipoglucemia, un predictor de glucemia basado en redes neuronales, un procesador de ingestas y un cuantificador de insulina. La topología del controlador se ilustra en la figura 24.

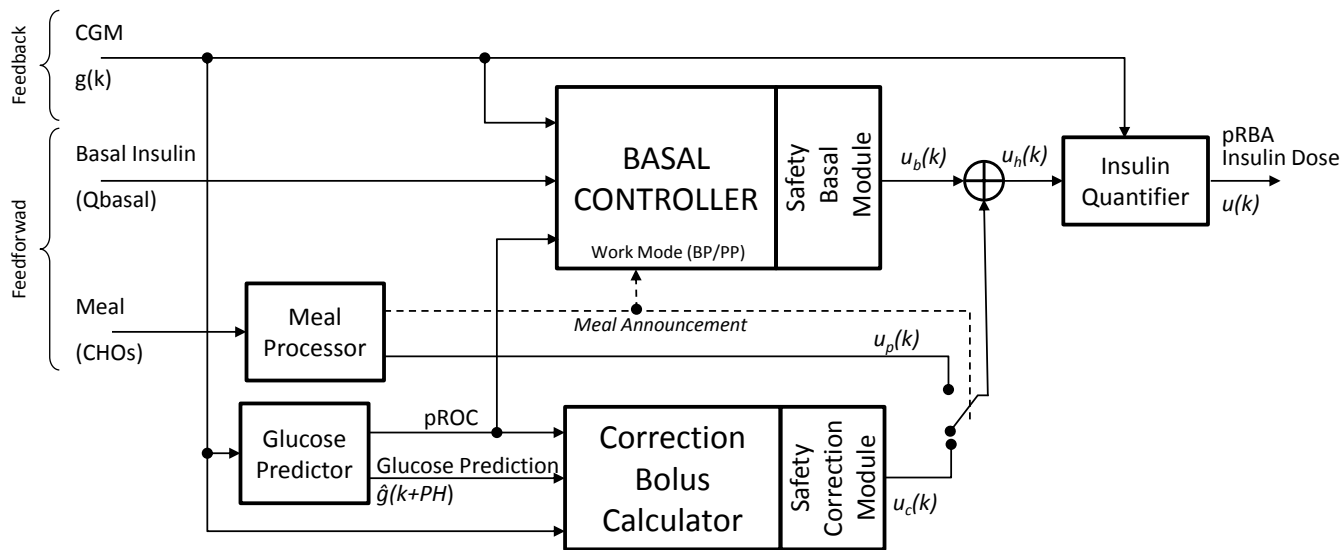


Figura 24: Topología del controlador pRBA. u : dosis de insulina pRBA; u_b : insulina basal modulada; u_c : bolus corrector; u_p : bolus prandial.

Para su funcionamiento el algoritmo requiere de dos fuentes de información:

1. *Feedback* (realimentación): Datos del sensor continuo de glucosa
2. *Feedforward* (datos de control previo): Esquema de tratamiento insulínico previo del paciente. Habitualmente el algoritmo se ha utilizado en pacientes que ya llevaban tratamiento previo con ISCI y se ha introducido la tasa basal horaria y el ratio insulina/hidrato de carbono de los bolus prandiales. También tiene en cuenta el peso del paciente.

El controlador pRBA utiliza dos estrategias de control diferentes según esté en periodo basal o en periodo prandial. Para el cambio de una a otra requiere del

anuncio manual de que se va a producir una ingesta. Por esta razón se trata de un algoritmo híbrido (segunda generación, clase 4, de la clasificación JDRF). La salida del algoritmo es una dosis de insulina (u_k) propuesta cada 5 minutos, imitando la pulsatilidad natural en la secreción fisiológica de insulina.

Para el control basal, el algoritmo parte de la tasa de infusión previa del paciente (ajustada por métodos heurístico en la práctica clínica habitual) y le aplica una corrección en función de la predicción realizada por la red neuronal (*predicted rate of change*-pROC-). La estrategia está diseñada para mantener la glucemia en un rango de 80-140 mg/dl (*control-to-range*).

El calculador de bolus de corrección propone insulina extra en el caso que el pROC indique hiperglucemia en los periodos nocturnos o inter-prandiales y siempre teniendo en cuenta la insulina administrada previamente y que todavía no ha ejercido su acción biológica (*insulin on board* -IOB-).

Los módulos de seguridad limitan la administración de insulina en el caso que el valor del sensor de glucosa sea <80 mg/dl, al no ser que el pROC indique una tendencia ascendente > 5 mg/(dl.min). También la limita en el caso que la glucosa esté en objetivo pero el pROC prevea una tendencia descendente >15 mg/(dl.min). En cualquier caso las suspensiones de insulina están limitadas a 2 horas y siempre se deja un microbolus con la mínima cantidad posible de insulina cada 30 minutos para evitar la obstrucción del catéter.

El predictor de glucosa que general el pROC está basado en una red neuronal artificial entrenada con registros continuos de glucosa de pacientes y que tiene como entrada los valores de glucosa en los 20 minutos previos y como salida la predicción en el horizonte temporal deseado. La red ha demostrado una precisión muy aceptable, con un *root mean square error* (RMSE) de 10 mg/dl a 10 minutos, 18 mg/dl a 30 minutos y 27 mg/dl a 45 minutos (101). El horizonte temporal elegido para el controlador pRBA es de 30 minutos.

El procesador de ingestas realiza dos funciones: permite el cambio de modo basal a modo prandial y decide la dosis de insulina correspondiente a la comida en función de los hidratos de carbono indicados, administrando el 50 % de la dosis 15 minutos antes de la ingesta y el resto repartido en un tiempo variable posterior.

El cuantificador de insulina regula la dosis final de insulina que se propone teniendo en cuenta los componentes basal, de corrección y prandial. También se encarga de acumular la propuesta de cada 5 minutos, en el caso que el microbolus propuesto sea inferior a la cantidad que la microinfusora puede administrar realmente (0,025 ó 0,05 unidades con los dispositivos disponibles en nuestro medio). Está dotado también de mecanismos de seguridad para evitar esta acumulación en caso de riesgo de hipoglucemia.

Previo a la aplicación del controlador en seres humanos es precisa la validación del algoritmo *in silico*, utilizando pacientes simulados por ordenador. Los dos *software* específicos más aceptados para esta función son los de Virginia/Padua -VPS- (102-103) y de Cambridge (104).

El controlador pRBA ha sido testado *in silico* utilizando el simulador de Virginia/Padua y ha demostrado un incremento del tiempo en objetivo nocturno (70-140 mg/dl), respecto a *open loop*, del 60,9 al 96,0% en un escenario que simula exceso de insulina basal y del 27,3 al 57,7 % en un escenario que simula déficit de insulina basal (105). En la figura 25 se ilustran los experimentos de validación *in silico* del controlador pRBA.

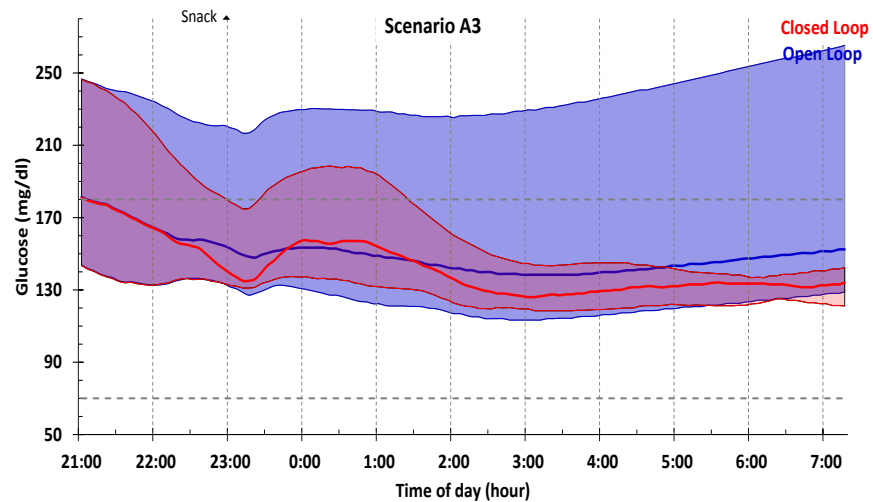
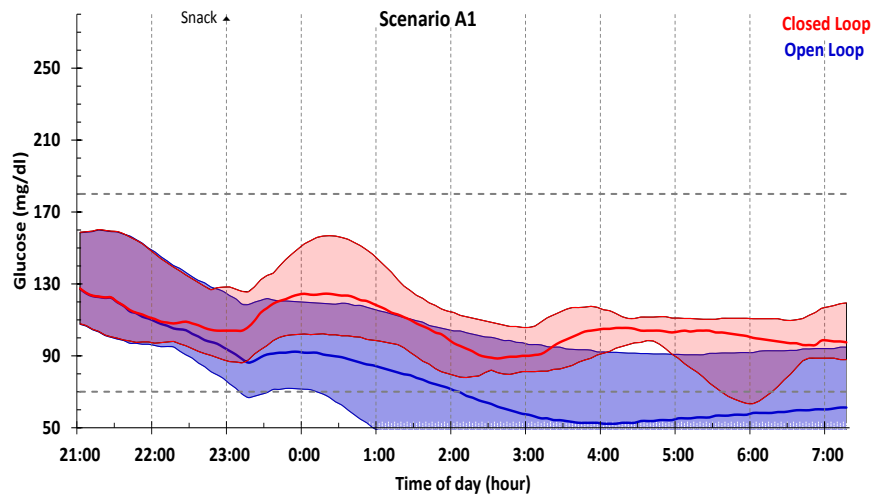


Figura 25: Experimentos de simulación de control glucémico con pacientes virtuales (*in silico* mediante el VPS) utilizando el controlador pRBA (líneas rojas) *versus* control con ISCI-*open loop* (líneas azules). Las líneas centrales representan la mediana, las inferiores el percentil 2,5 y las superiores el percentil 97,5 de la glucemia. En el escenario A1 se simula un exceso de insulina basal del 20% y se demuestra que el controlador consigue mantener en el rango 70-140 mg/dl a los pacientes un 96 % del tiempo frente al 60,9 % en el brazo control. En el escenario A3 se simula un déficit de insulina basal del 20 % y el controlador consigue mantener en el rango 70-140 mg/dl a los pacientes un 57,7% del tiempo frente al 27,3 % en el brazo control. Adaptado de (105).

2.HIPÓTESIS Y **OBJETIVOS**

2.1. Hipótesis

La presente investigación pretende evaluar de forma inicial la utilidad clínica del algoritmo para el control automático de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 *Predictive Rule-Based Algorithm (pRBA)*. Para esto se ha diseñado un ensayo clínico piloto, aleatorizado, con diseño cruzado y realizado en medio hospitalario, con condiciones estrictamente controladas. Se pretende comparar el tiempo en glucemia objetivo, fundamentalmente nocturna pero también de forma exploratoria la postprandial del desayuno, en una serie de pacientes con diabetes tipo 1 utilizando el controlador pRBA (periodo experimental -noche 1-) *versus* siguiendo tratamiento con ISCI más monitorización continua de glucosa con visión en tiempo real (periodo control -noche 2-).

Los dos periodos de evaluación, ordenados según una distribución aleatoria, consistirán en dos ingresos hospitalarios (desde las 18:00h hasta las 10:00h del día siguiente) incluyendo, en la noche experimental, un control en lazo cerrado por el algoritmo pRBA entre las 22:00 y las 10:00h. En la figura 26 se esquematiza el experimento clínico propuesto.

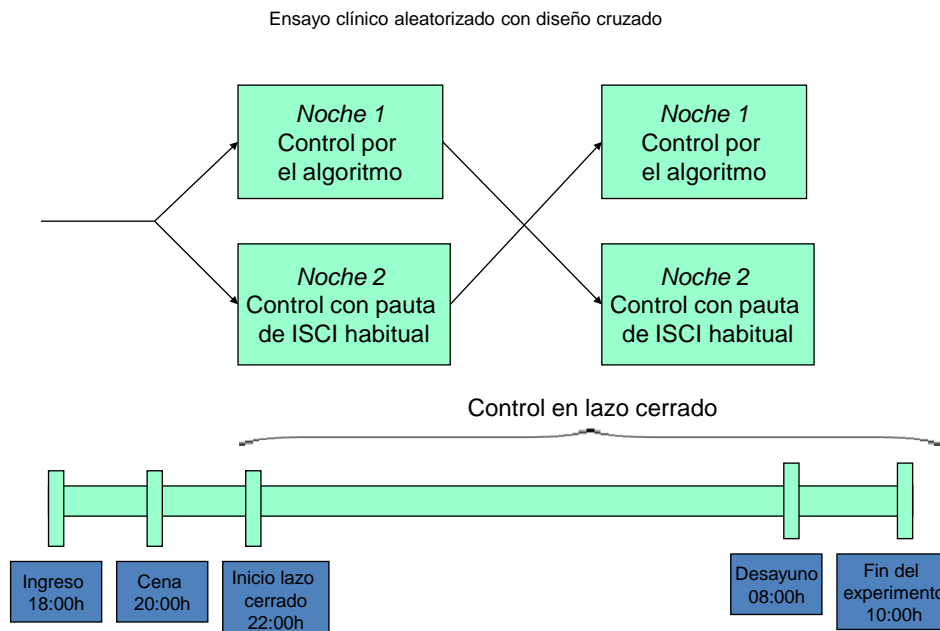


Figura 26: Esquema del ensayo clínico piloto, aleatorizado, cruzado e intrahospitalario para la validación clínica inicial del controlador pRBA.

Utilizando como parámetro fundamental el porcentaje de tiempo en glucemia objetivo (3,9-8,0 mmol/l) entre las 00:00h y las 08:00h, la expresión formal de la hipótesis sería la siguiente:

-Hipótesis nula (H_0): no existen diferencias significativas entre el tiempo en glucemia objetivo que pasan los pacientes durante el periodo experimental (control por pRBA) y el que pasan en periodo control (ISCI más monitorización continua de glucosa).

-Hipótesis alternativa (H_1): El tiempo que pasan los pacientes en glucemia objetivo es superior durante el periodo experimental (control por pRBA) al que pasan durante el periodo control (ISCI más monitorización continua de glucosa).

2.2. Objetivos

Los objetivos principales de la presente investigación son las determinaciones, tanto en el periodo experimental como en el control, de los siguientes valores:

-Porcentaje de tiempo en glucemia (3,9-8,0 mmol/l) entre las 00:00 y las 08:00h. Aunque en el periodo experimental se incluye un control por el pRBA desde las 22:00 hasta las 10:00h se considera que el control nocturno puro sería el comprendido entre las 00:00 y las 08:00h para excluir las perturbaciones de las ingestas de la cena (20:00h) y del desayuno (08:00h).

-Porcentaje de tiempo en glucemia (3,9-10 mmol/l) entre las 08:00 y las 10:00h. Aunque dos horas no corresponde al análisis completo del periodo postprandial, se incluye este objetivo exploratorio para evaluar inicialmente el efecto del controlador sobre la ingesta del desayuno.

Son objetivos secundarios las determinaciones de los siguientes valores, tanto en el periodo experimental como en el control:

-Porcentaje de tiempo en glucemia (3,9-8,0 mmol/l) entre las 22:00 y las 08:00h.

-Glucemia a las 22:00 h (inicio del *closed-loop* en la noche 1)

-Glucemia media entre las 00:00 y las 08:00h

-Glucemia media entre las 22:00 y las 08:00h

-Porcentaje de tiempo en hipoglucemia (<3,9 mmol/l)

-Número de episodios hipoglucémicos (<3,9 mmol/l)

-MARD de los sensores subcutáneos de glucosa

-Clarke-EGA de los sensores subcutáneos de glucosa

-CG-EGA de los sensores subcutáneos de glucosa

-Datos de variabilidad glucémica

-Dosis de insulina requerida

-Distribución del requerimiento de insulina en ambas mitades de la noche (exploración de patrón “fenómeno del alba”)

-Glucemia media en periodo 08:00-10:00h

-Área bajo la curva de glucemia en el periodo 08:00-10:00h

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio clínico de validación intrahospitalaria del algoritmo pRBA

Como hemos comentado brevemente en el apartado 2.1., la investigación propuesta es un ensayo clínico piloto, aleatorizado, con diseño cruzado y realizado en medio hospitalario, con condiciones estrictamente controladas. El experimento consiste en dos ingresos hospitalarios (desde las 18:00h hasta las 10:00h del día siguiente) incluyendo, en la noche experimental, un control en lazo cerrado por el algoritmo pRBA entre las 22:00 y las 10:00h. El orden de los ingresos se determinó de forma aleatoria.

El ingreso se realizó en las instalaciones del hospital de día de endocrinología del Hospital Universitari Parc Taulí, en Sabadell. La propuesta de estudio fue evaluada y aprobada por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de dicha institución (resolución 2010/543) e inscrito en el registro de ensayos clínicos de la *U.S. National Institutes of Health* con el número NCT01614496. Todos los pacientes otorgaron por escrito su consentimiento informado para participar en el estudio. La investigación contó con financiación pública del Instituto de Salud Carlos III (Proyectos ISCIII 09/01255, 09/01318) y de la Fundació Parc Taulí (Beca CIR). La empresa Novolab Ibérica S.A.L. facilitó de forma desinteresada las microinfusoras de insulina utilizadas en los experimentos.

3.1.1. Selección de Sujetos

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

-Edad \geq 18 años.

-Diabetes mellitus tipo 1 diagnosticada al menos 3 años antes. En todos los pacientes se determinó el péptido C antes de su inclusión y éste resultó indetectable en todos los casos, excluyendo la posibilidad de interferencia en el estudio de una hipotética secreción residual de insulina nativa.

-Tratamiento habitual con ISCI desde, al menos, un año antes.

-Otorgamiento del consentimiento informado para participar

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

-Muy mal control glucémico, definido como HbA1c \geq 10 %

-Embarazo o deseo gestacional inminente

-Enfermedades o tratamientos farmacológicos que, a juicio de los investigadores, pudieran interferir en la investigación.

3.1.2. Descripción de las intervenciones

Como hemos descrito brevemente en apartados previos, los pacientes pasaron dos noches no consecutivas en el hospital: una bajo el control en lazo cerrado del pRBA y otra con su tratamiento habitual con ISCI al que se añadió monitorización continua de glucosa en tiempo real. En total se realizaron 10 sesiones de investigación con dos pacientes (uno para cada modalidad de tratamiento) en cada una. El orden fue determinado de forma aleatoria mediante una randomización simple. El periodo de lazo cerrado se mantuvo en la noche experimental desde las 22:00h hasta las 10:00h del día siguiente, incluyendo el control nocturno y el control del periodo inicial post-prandial del desayuno.

Para la noche experimental, los pacientes fueron equipados con dos sensores continuos de glucosa (Paradigm Real Time, Medtronic, Estados Unidos). Los sensores fueron insertados 24 horas antes y calibrados con las glucemias capilares obtenidas de los glucómetros habituales de los pacientes, según las recomendaciones del fabricante. La idea de poner dos sensores simultáneos responde a la necesidad de tener siempre una señal continua de glucosa y poder utilizar el sensor de reserva en caso que fallara el sensor elegido como de referencia. Los pacientes llegaban al hospital a las 18:00 h y se revisaban los registros de las 24 horas previas, eligiéndose uno de los dos sensores como el de referencia en base a la estabilidad de su señal y a la exactitud

observada en relación a las glucemias capilares ambulatorias. También a su llegada, se insertaban dos vías venosas periféricas, en las venas de la fosa antecubital, para extracción y determinación local, mediante un analizador YSI STAT Plus-2300 (YSI, Yellow Springs, Estados Unidos), de glucemia plasmática cada 20 minutos. Una vez que el paciente estaba en el hospital los sensores se calibraban, según requerimiento habitual, utilizando estos valores de glucemia plasmática.

La cena consistió en ensalada mediterránea, pollo asado con patatas, pan y fruta y se sirvió a las 20:00h. El desayuno consistió en café con leche y pan con jamón y queso y se sirvió a las 08:00h. La composición y las cantidades fueron idénticas en los dos ingresos (experimental y control) y se adaptaron al requerimiento calórico y hábitos de cada paciente.

En caso de hipoglucemia, definida como valor de glucemia plasmática $<3,9$ mmol/l, con o sin síntomas, se administraron oralmente hidratos de carbono de absorción rápida (zumo de naranja) en cantidad entre 5 y 20 gramos.

A las 22:00h en punto, se retiraba la microinfusora habitual del paciente y se colocaba la microinfusora del estudio. Se eligió el modelo Animas 2020 (Animas Corporation, Estados Unidos) por ser la que proporciona los bolus con mayor rapidez, según observaciones previas realizadas por el equipo investigador. La microinfusora estaba cargada con el análogo rápido de insulina Aspart (NovoRapid, NovoNordisk, Dinamarca) y el ritmo de infusión basal estaba fijado a 0,0 U/h.

Para la ejecución del lazo cerrado, al no disponer de los protocolos de comunicación del sensor ni de la bomba, todo el proceso se hizo de forma manual como se describe a continuación:

Todos los relojes (de los sensores, de las microinfusoras y de los ordenadores implicados en el experimento) estaban sincronizados. Se dispuso una red wifi local para la comunicación de los ordenadores implicados en el experimento y un chat para la comunicación escrita de los diferentes investigadores situados en diferentes puntos del hospital de día (ver figura 27). El sistema actuaba cada 5 minutos. 10 y 30 segundos antes del momento de actuación sonaba una alarma (señal acústica de baja intensidad) y en el momento exacto el médico situado junto al paciente experimental leía los valores de glucosa facilitados por el sensor de referencia (sensor 1) y por el de reserva (sensor 2). Introducía los

valores en el chat para que los visualizara el ingeniero que manejaba el ordenador donde se ejecutaba el software del pRBA. Éste introducía los datos en el controlador y el sistema proponía un microbolus, que el ingeniero escribía en el chat y el médico administraba mediante la microinfusora si aprobaba rápidamente la propuesta del algoritmo. El proceso global duraba aproximadamente 30 segundos. Cada 20 minutos se realizaba extracción de sangre, mediante las vías venosas periféricas colocadas previamente, para determinación local de glucosa. El equipo investigador de cada sesión estuvo compuesto por 2 enfermeras, 2 ingenieros y 3 médicos para poderse relevar en las diferentes posiciones. Este proceso de lazo cerrado manual se mantuvo durante 12 horas en cada sesión de investigación.

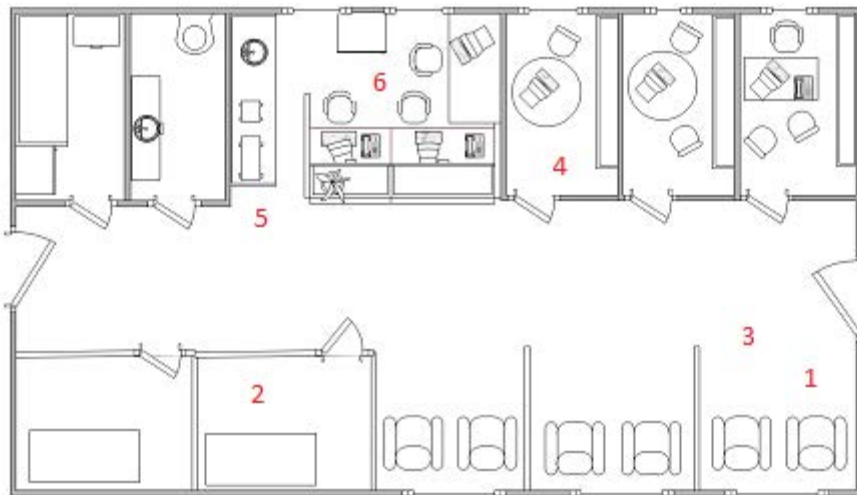


Figura 27. Disposición del Hospital de Día de Endocrinología durante las sesiones de investigación:

1. Paciente en noche experimental (control por el pRBA)
2. Paciente en noche control
3. Médico junto al paciente (lee los sensores, envía datos a ingeniero y administra microbolus cada 5 minutos según propuesta del controlador)
4. Ingeniero con el ordenador donde se ejecuta el controlador (introduce los valores del sensor y envía al médico situado en 3 la propuesta de microbolus indicada)
5. Analizador YSI Stat Plus-2300. Se determina glucemia plasmática cada 20 minutos.
6. Control de enfermería

Para facilitar el seguimiento del experimento todos los ordenadores facilitaban datos numéricos y gráficos de la evolución de la investigación. Pese al trabajo intenso que comportaban todos los procedimientos, los experimentos se llevaron a cabo manteniendo el máximo silencio y en condiciones de iluminación tenue para facilitar el descanso y el sueño de los pacientes.



Figura 29: Fotografía de un paciente en noche experimental. Pueden observarse los monitores de los dos sensores (dispositivos *Paradigm Real Time*) y la microinfusora del estudio (*Animas 2020*), así como el ordenador del médico y a éste administrando un microbolus propuesto por el pRBA.

A las 7:45h se administraba un *priming bolus* correspondiente al 50 % de la dosis prandial calculada para el desayuno. Éste se servía a las 8:00 h y el algoritmo administraba el resto de la insulina según la evolución de los valores de glucosa. A las 10:00 h finalizaba el experimento, el paciente volvía a su control habitual con ISCI y recibía el alta hospitalaria.

Para la noche control, los pacientes llevaron su ISCI con la pauta habitual y se añadió un solo sensor continuo de glucosa colocado 24 horas antes. Los

pacientes llegaban al hospital igualmente a las 18:00 h y las comidas (cena y desayuno) se servían con idéntica composición y a las mismas horas que en la noche experimental. Se realizaban igualmente extracciones venosas para determinación de glucosa plasmática pero en el periodo 00:00-08:00 se espaciaban a cada 40 minutos para facilitar el descanso.

3.2. Plan de análisis estadístico

Como expusimos en el apartado 2, la hipótesis principal fue la superioridad en el mantenimiento de tiempo en glucosa objetivo (3,9-8,0 mmol/l), entre las 00:00 y las 08:00, utilizando el controlador pRBA (lazo cerrado) frente a la noche control (lazo abierto).

Al tratarse de un estudio piloto, con dificultad para estimar la magnitud del cambio en tiempo objetivo esperado y dadas la dificultades reales (por razones pragmáticas) para realizar el estudio con un número elevado de pacientes, no se llevó a cabo un cálculo formal del tamaño muestral (n) y se decidió una n de conveniencia de 10 sujetos.

Para la estadística descriptiva, las variables cuantitativas se expresan como media \pm SD o como mediana [rango intercuartílico]. Para el cálculo de los percentiles se utiliza el método de Tukey.

Para la inferencia estadística, las medias son comparadas mediante métodos no paramétricos (por lo reducido de la muestra) para muestras apareadas (test de Wilcoxon). El grado de significación estadística se establece en $p < 0,05$.

Para el cálculo estadístico se utilizó el programa SPSS v. 20 (IBM, Estados Unidos).

Para el cálculo de los parámetros de variabilidad glucémica se utiliza el software *Easy Glycaemic Variability (Easy GV)* desarrollado por la Universidad de Oxford y disponible de forma gratuita en internet para fines de investigación (106).

4. RESULTADOS

Todos los pacientes (n=10) cumplieron el protocolo de forma íntegra y se completaron en total 120 horas de control en lazo cerrado por el algoritmo pRBA más sus respectivos periodos control y periodos complementarios (periodos de sensor continuo previo a ingreso, periodo ingreso-inicio del lazo cerrado). Todos los bolus propuestos por el controlador (un total de 1440 intervenciones) fueron administrados realmente, después de la aprobación instantánea del médico, y comprobados posteriormente en la memoria de la microinfusora Animas 2020.

4.1. Características clínicas de los sujetos incluidos

Como hemos comentado en el apartado 3.2., para el estudio clínico se tomó una muestra de conveniencia de 10 sujetos. Los pacientes fueron seleccionados de las consultas externas del servicio de endocrinología del Hospital Universitari Parc Taulí.

Se incluyeron 5 mujeres y 5 hombres con una edad media de $46,7 \pm 10,8$ años. Tenían una duración media de la diabetes de $18,0 \pm 5,7$ años y llevaban en tratamiento con ISCI una media de $6,9 \pm 2,4$ años. Todos habían recibido educación terapéutica avanzada en diabetes y tenían un control metabólico aceptable (HbA1c media $7,1 \pm 0,8$ %).

Referente a la antropometría y al requerimiento de insulina, eran pacientes en normopeso/ligero sobrepeso (IMC medio $25,7 \pm 3,2$ Kg/m²) con un requerimiento medio de insulina de $43,8 \pm 17,9$ U/día, lo que corresponde a una media de 0,58 U/Kg/día.

En cuanto a tamaño de las ingestas, en base a la anamnesis sobre los hábitos de los pacientes y al cálculo de requerimiento calórico, la cantidad media de hidratos de carbono para la cena fue de $57,0 \pm 16,3$ g y para el desayuno de $41,0 \pm 12$ g.

Las características individuales de cada sujeto se muestran en la tabla 6.

Tabla 6: Características individuales de los sujetos participantes

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Media \pm SD
Sexo	♀	♀	♂	♂	♂	♂	♂	♀	♀	♀	
Edad (años)	64	35	59	39	43	58	51	39	46	33	46,7 \pm 10,8
Altura (metros)	1,64	1,60	1,65	1,81	1,90	1,70	1,69	1,64	1,66	1,67	1,7 \pm 0,1
Peso (Kg)	64,4	64,9	75,7	75,0	110,6	65,9	89,3	64,4	62,0	72,6	74,5 \pm 15,1
IMC (Kg/m ²)	23,9	25,3	27,8	22,9	30,6	22,8	31,2	23,9	22,5	26,0	25,7 \pm 3,2
HbA1c (%)	7,6	5,6	7,8	8,2	7,3	7,9	6,8	6,2	7,3	7,1	7,1 \pm 0,8
Dosis total de insulina diaria (U)	29,7	36,0	38,0	49,0	52,0	44,0	90,0	29,4	36,2	33,5	43,8 \pm 17,9
Requerimiento de insulina (U/kg/día)	0,46	0,55	0,50	0,65	0,47	0,66	1,0	0,46	0,58	0,46	0,58 \pm 0,17
Tiempo de evolución de la DM (años)	18	9,5	17	12	13	16	21	28	24	22	18,0 \pm 5,7
Tiempo de tratamiento previo con ISCI (años)	4	5	11	5	5	8	8	9	9	5	6,9 \pm 2,4
Hidratos de Carbono en Cena (g)	60	40	50	60	60	90	60	30	70	50	57,0 \pm 16,3
Hidratos de Carbono en Desayuno (g)	50	30	20	40	60	40	50	30	50	40	41,0 \pm 12

4.2. Datos de exactitud de los sensores continuos de glucosa

El sensor elegido como de referencia tuvo un comportamiento bastante aceptable y no fue preciso cambiar al sensor de reserva en ningún momento.

Hubo pérdidas de señal ocasionales pero la duración de las mismas fue siempre inferior a 10 minutos, por lo que se optó por introducir en el controlador el valor previo más inmediato.

Utilizando como referencia los valores de glucemia plasmática determinados mediante el YSI STAT Plus-2300, la exactitud del sensor de referencia fue aceptable, con una **MARD del 12,6 % [4,8-26,5 %]**. El coeficiente de correlación entre los valores plasmáticos y los del sensor fue de 0,87.

El Clarke EGA mostró los valores especificados en la tabla 7 y representados en la figura 30.

Tabla 7: Porcentajes de puntos en cada zona del Clarke EGA para el sensor de referencia utilizado por el controlador pRBA

Zona A	79,4%
Zona B	18,7%
Zona C	0,1%
Zona D	1,8%

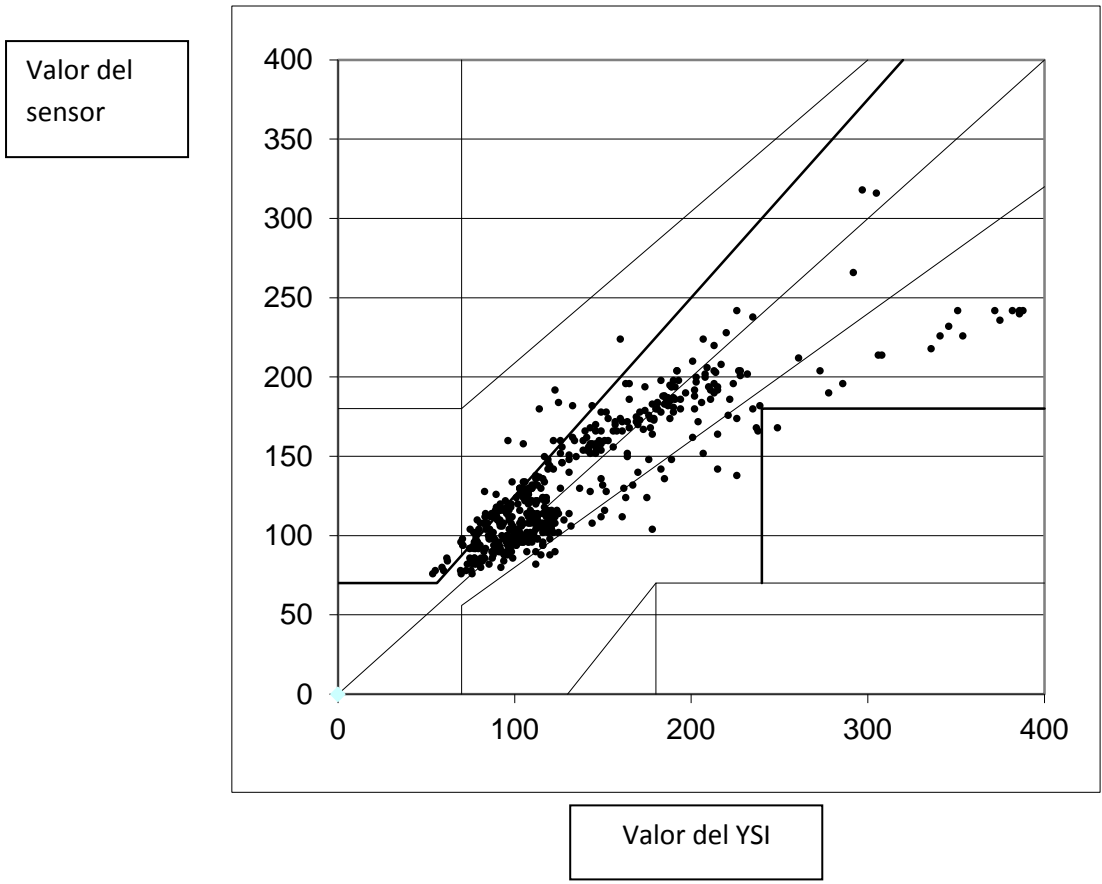


Figura 30: Clarke EGA para el sensor de referencia utilizado por el pRBA

Para el sensor 2, los porcentajes en las diferentes zonas del Clarke EGA fueron ligeramente peores, como se indican en la tabla 8 y figura 31.

Tabla 8: Porcentajes de puntos en cada zona del Clarke EGA para el sensor de reserva.

Zona A	67,3%
Zona B	30,9%
Zona C	0,3
Zona D	1,5%

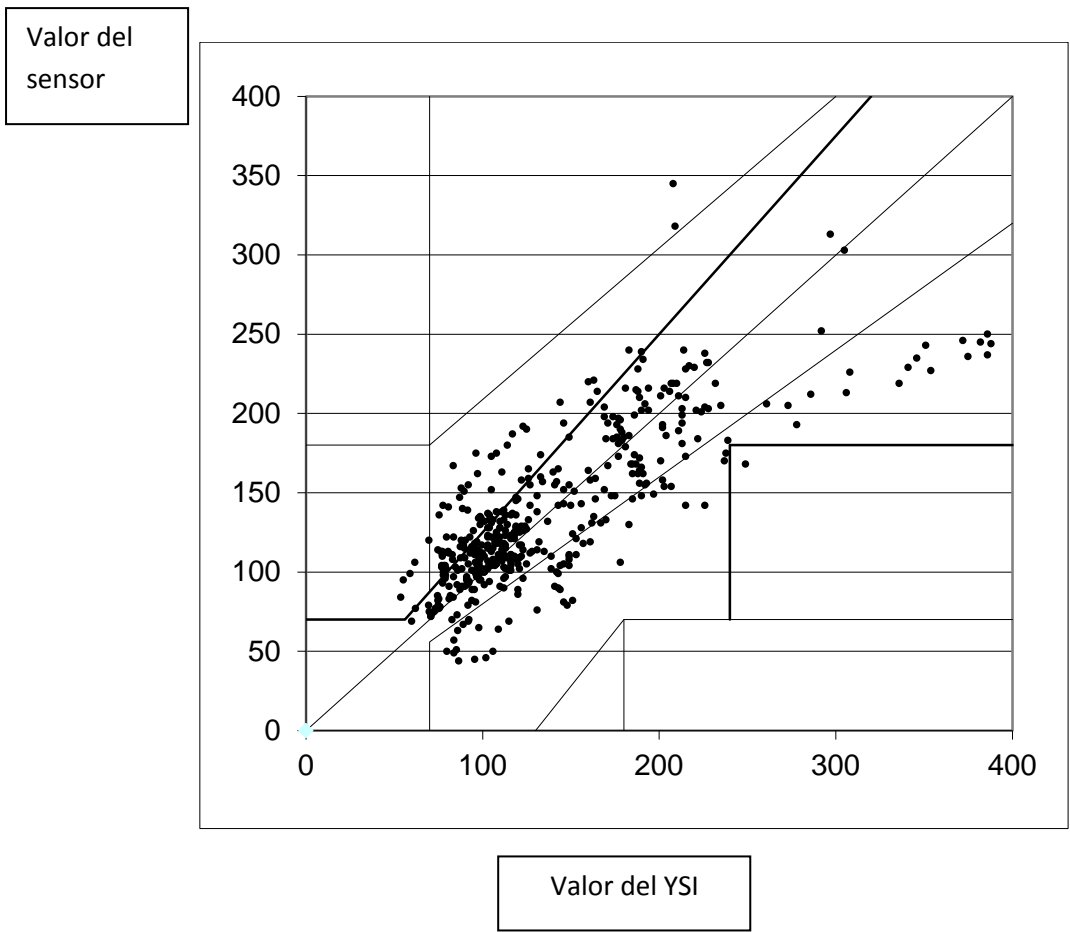


Figura 31: Clarke EGA para el sensor de reserva

El C-EGA del sensor de referencia mostró un 81,4 % de valores en zona A para el P-EGA referente a euglucemia. En cambio, este porcentaje disminuyó al 22,2 % para valores en hipoglucemia (<3,9 mmol/l) y a 58,6 % para valores en hiperglucemia (>10 mmol/l).

4.2. Análisis del control glucémico nocturno

Desde el inicio del control en lazo cerrado hasta el desayuno (22:00-08:00h)

La glucemia al inicio del control en lazo cerrado fue similar para el periodo control y para el experimental ($8,9 \pm 4,1$ vs $8,7 \pm 5,1$ mmol/l; p n.s.). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la glucemia media nocturna entre el periodo control y el experimental ($7,8 \pm 2,3$ vs $6,8 \pm 1,9$ mmol/l; p n.s.). No obstante sí que se evidenció un rango de glucemia más estrecho en torno a la normogluemia en el periodo experimental (5,4-12,3 vs 4,9-10,6 mmol/l) y un incremento del porcentaje de tiempo en normogluemia ($3,9-8,0$ mmol/l) durante el control en lazo cerrado ($60 [17-69]\%$ vs $93,3 [70-99]\%$; $p < 0,05$).

En la tabla 9 se especifican los valores individuales para cada sujeto del porcentaje de tiempo en cada rango de glucemia durante el periodo control y el experimental para el periodo nocturno (22-08:00h).

Desde medianoche hasta el desayuno (00:00-08:00h).

Como hemos comentado previamente, este periodo se eligió para la comparación del objetivo principal porque quedaría más libre de la perturbación del periodo postprandial de la cena, el controlador pRBA llevaría 2 horas actuando y reflejaría con mayor fidelidad el control glucémico puramente nocturno.

En este periodo, la reducción de la glucemia media durante el periodo experimental tampoco alcanzó la significación estadística ($7,29 \pm 2,5$ vs $6,4 \pm 2,6$ mmol/l; p n.s.). En cambio, el porcentaje de tiempo en glucemia objetivo ($3,9-8,0$ mmol/l) sí que fue claramente superior durante el control en lazo cerrado ($66,6 [8,3-7,5]\%$ vs $95,8 [73-100]\%$; $p < 0,05$).

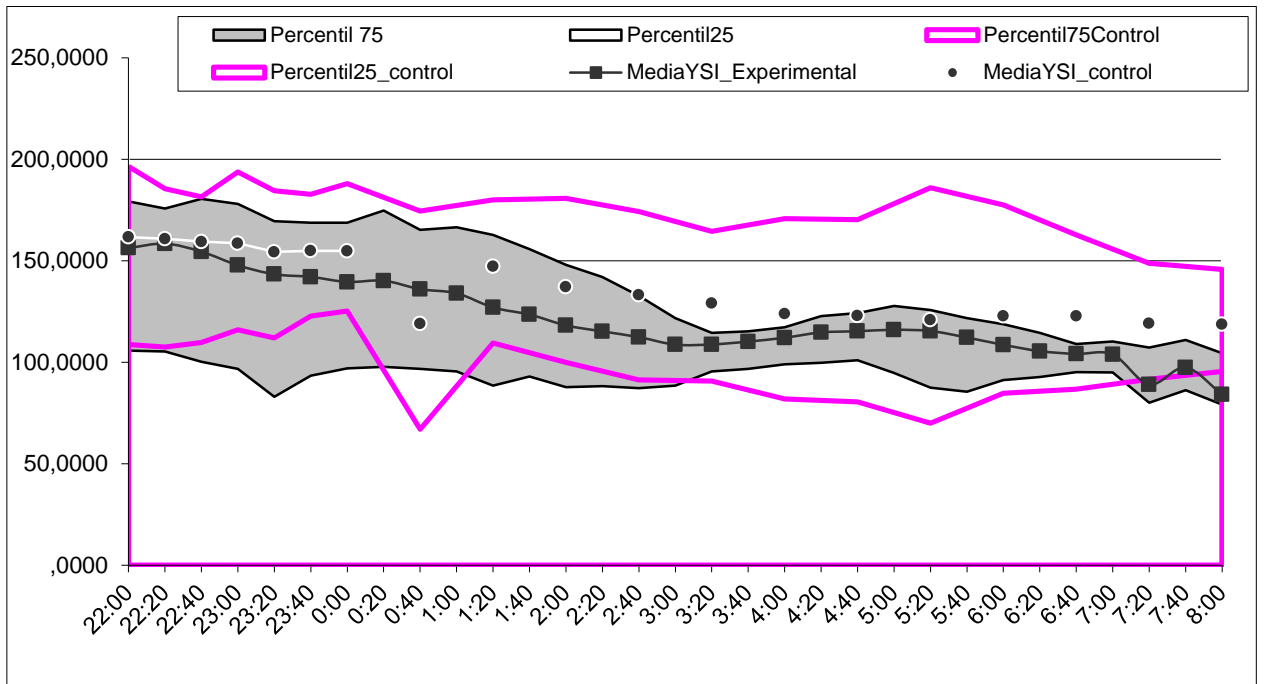
En relación a la hipogluemia en este periodo, durante el control en lazo abierto se produjeron 9 eventos ($< 3,9$ mmol/l) frente a sólo uno (glucemia $3,3$ mmol/l) durante el control en lazo cerrado. El porcentaje de tiempo en hipogluemia se

redujo de forma muy significativa durante el periodo experimental (4,2 [0-21]% vs 0,0 [0-0]%; $p < 0,05$).

Tabla 9: Valores individuales para cada sujeto del porcentaje de tiempo en cada rango de glucemia durante el periodo control y el experimental durante la noche (22:00-08:00h).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Media± SD
<u>Periodo control</u>											
Glucemia media (mmol/l)	9,81	5,58	9,05	6,02	5,37	9,25	5,60	7,87	7,08	12,31	7,79±2,3
Porcentaje de tiempo en cada rango de glucemia (%)											
<3,9 mmol/l	0	20	0	20	6,7	6,7	20	0	0	0	7,3 ± 9,1
3,9-8,0 mmol/l	3,3	80	6,7	60	93,3	60	70	50	66,7	6,7	49,7± 32,6
8-10 mmol/l	50	0	76,6	20	0	6,7	10	43,3	13,3	20	24,0± 24,9
>10 mmol/l	46,7	0	16,7	0	0	26,6	0	6,67	20	73,3	19,0 ± 24,4
<u>Periodo experimental</u>											
Glucemia media (mmol/l)	5,94	5,52	9,66	10,58	5,58	4,94	7,13	5,87	5,18	7,76	6,82±1,9
Porcentaje de tiempo en cada rango de glucemia (%)											
<3,9 mmol/l	0	6,7	0	0	0	0	0	0	0	0	0,7±2,1
3,9-8,0 mmol/l	100	93,3	13,3	53,3	100	93,3	70	100	96,7	70	79,0±28
8-10 mmol/l	0	0	53,4	6,7	0	6,7	30	0	3,3	6,7	10,7±17,5
>10 mmol/l	0	0	33,3	40	0	0	0	0	0	23,3	9,6±16

Glucemia (mg/dl)



Tiempo (horas:minutos)

Figura 32: Medias y percentiles 25 y 75 de glucemia durante el periodo control (magenta) y el periodo experimental (gris) durante la noche (22:00-08:00h)

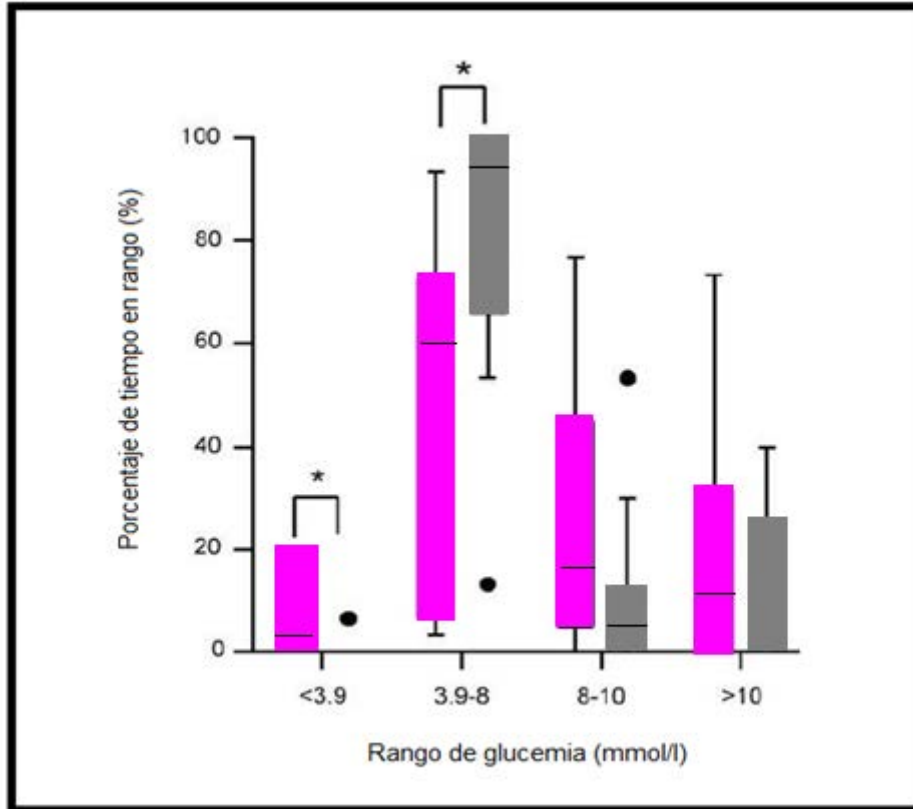


Figura 33: Porcentaje de tiempo en cada rango de glucemia durante el periodo experimental (barras grises) y en periodo control (barras magenta) entre las 22:00 y las 08:00h. * $p < 0,05$. Los puntos negros corresponden a valores *outliers*.

4.4. Análisis del control glucémico prandial del desayuno

El desayuno se sirvió en todos los casos a las 08:00h con un contenido medio de 41 ± 12 g de hidratos de carbono. En los periodos control el paciente decidió la dosis y el momento exacto de administración del bolus prandial. Durante el control por el pRBA se administró un bolus *priming* justo 15 minutos antes del inicio de la ingesta, con una dosis media de $3,2 \pm 1,7$ unidades de insulina y el controlador fue regulando la administración del resto según su procesador de ingestas.

No se observaron diferencias significativas en la glucemia media durante el periodo 08:00-10.00h: $8,7 \pm 3,1$ mmol/l en el periodo control vs $8,3 \pm 2,3$ mmol/l bajo el control del pRBA (p n.s.). Tampoco se hallaron diferencias significativas en el porcentaje de tiempo en glucemia objetivo (3,9-10,0 mmol/l): 58,3 % [29,1-87,4] durante el lazo abierto vs 50,0% [50-100] durante el control por el pRBA (p n.s.) ni en el área bajo la curva de glucemia: $1.052 \pm 347,5$ mmol/l.min durante el periodo control vs $1.028 \pm 318,8$ mmol/l.min durante el control en lazo cerrado (p n.s.).

Al observar las curvas de glucemia postprandial, bajo el control del pRBA las excursiones glucémicas se presentan más regulares con un pico alrededor de los 90 minutos del inicio de la ingesta y con una trayectoria con cierto paralelismo entre los diferentes sujetos. Contrariamente, durante el control en lazo abierto, con la administración de un bolus prandial estándar, las curvas son más erráticas y se observan más oscilaciones y gran variabilidad en el momento en que se produce el pico glucémico postprandial.

En la figura 34 se muestran las curvas glucémicas postprandiales de cada sujeto en ambas condiciones (control y experimental). En la figura 35 se representa la administración de insulina durante el periodo prandial, en ambas situaciones (control y experimental).

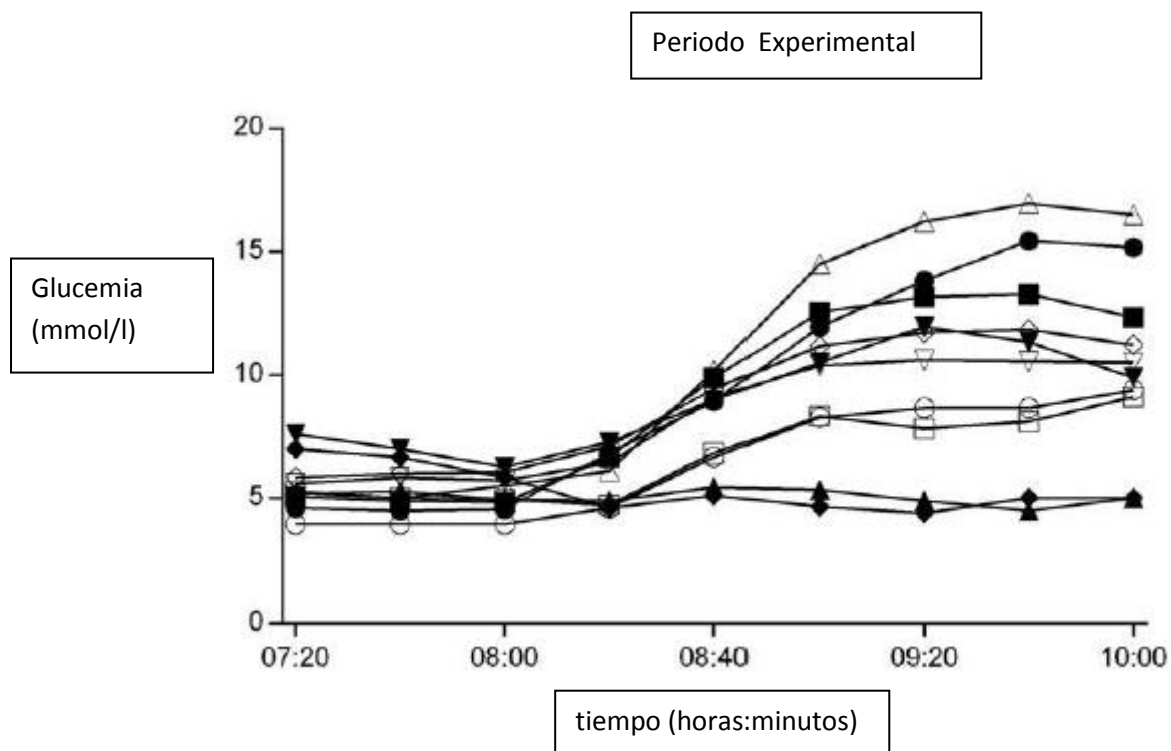
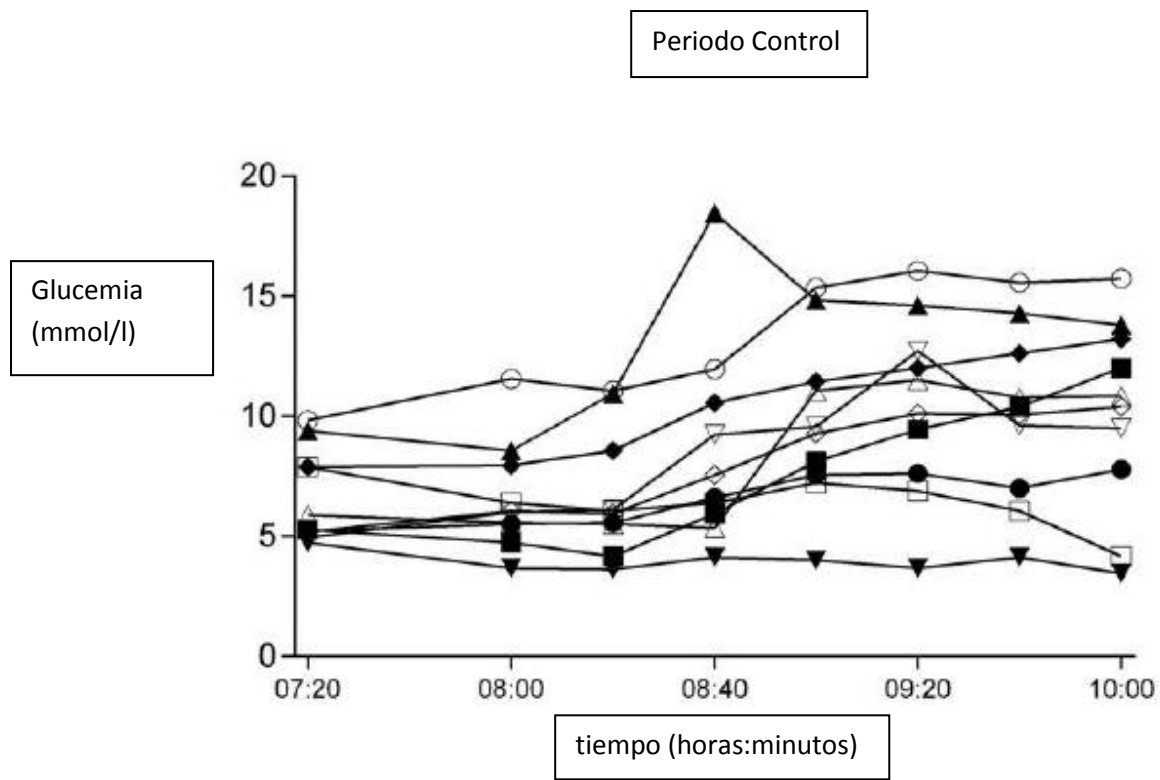


Figura 34: Curvas glucémicas postprandiales de cada sujeto en ambas condiciones (control y experimental).

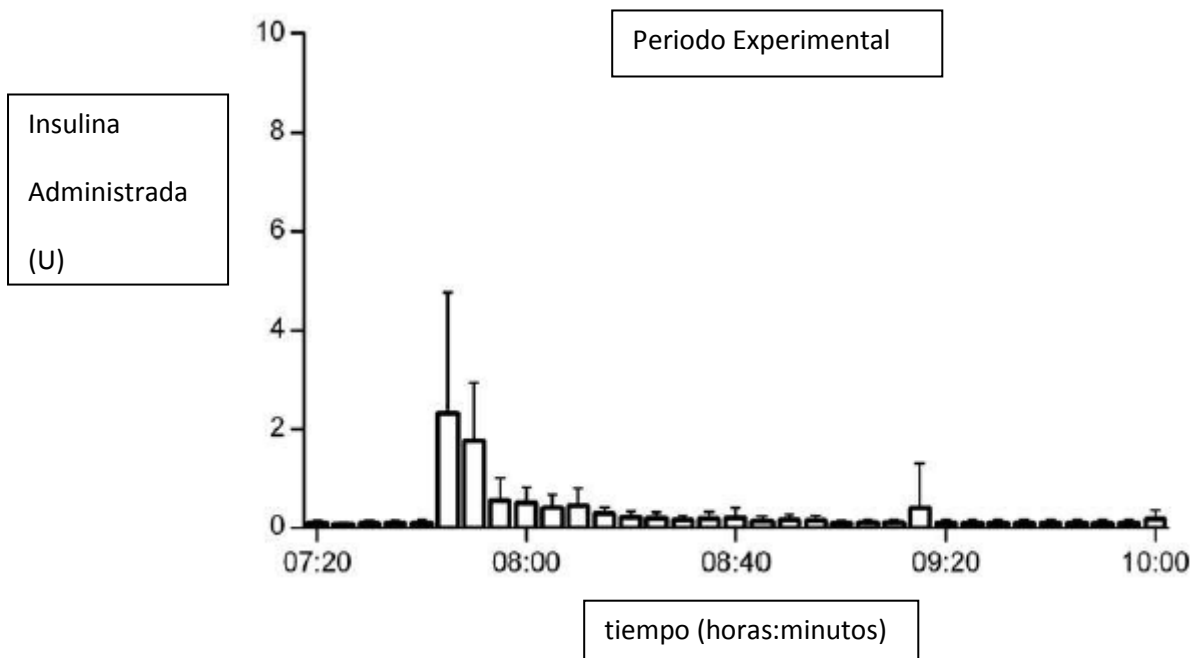
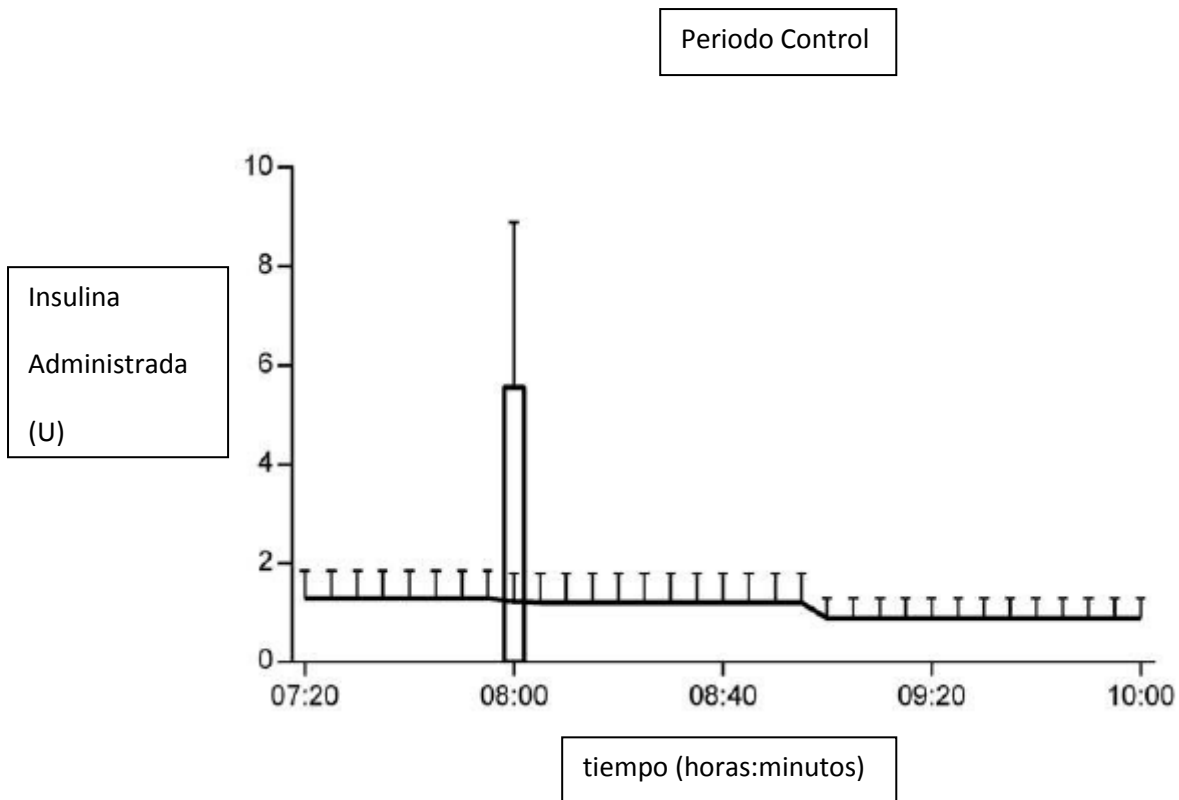


Figura 35: Insulina administrada (media \pm SD) para el control del desayuno en ambas situaciones (control y experimental). En el periodo control el bolus se administró en diferentes momentos para cada paciente, pero para una mejor comprensión se ha representado agrupado a las 08:00h.

4.5. Variabilidad glucémica

Como comentamos en el apartado 3.2., para el cálculo de los parámetros de variabilidad glucémica utilizamos el software *Easy Glycaemic Variability (Easy GV)* desarrollado por la Universidad de Oxford y disponible de forma gratuita en internet para fines de investigación (106). Comparamos los cambios en los diferentes parámetros entre la noche experimental y la noche control y entre la primera y la segunda mitad de la noche experimental.

En la comparación entre la noche experimental y la control, el pRBA demostró una reducción estadísticamente significativa de ADDR y de HBGI y una tendencia general a la reducción de los diferentes parámetros, siendo casi significativa en SD, LI y MAG. Los valores de los diferentes parámetros se exponen en la tabla 10.

Tabla 10: Parámetros de variabilidad glucémica en las noches control y experimental.

Parámetro	Noche Control	Noche Experimental	p
SD (mmol/l)	1,48	0,92	0,08
LBGI	2,18	1,09	0,14
HBGI	3,95	1,60	<0,05
ADDR	6,13	2,70	<0,05
M-Value	7,61	2,53	0,38
MAGE	2,19	2,03	0,14
LI	1,43	1,1	0,06
J-Index	24,4	22,4	0,19
GRADE	4,25	2,46	0,13
CONGA	5,91	6,15	0,40
MAG	1,34	0,94	0,05

Al comparar la primera con la segunda mitad de la noche experimental (periodo 00:00-04:00h vs 04:00-08:00h) se observa una tendencia a la reducción de la variabilidad en la segunda mitad de la noche, que llega a ser estadísticamente significativa con los parámetros HBGI (2,46 vs 0.86; $p<0.05$) y M-Value (2.57 vs 1.07; $p<0.05$). Este reducción de la variabilidad en la segunda mitad de la noche coincide con el estrechamiento del rango intercuartílico observado en la figura 32 y con la convergencia en prácticamente normoglucemia de todos los pacientes hacia las 08:00h (5.22 [1.05] mmol/L), tras la acción del pRBA en las 10 horas previas.

Otra forma propuesta de medir la estabilidad glucémica, especialmente útil para la evaluación de sistemas de páncreas artificial, es el *Control-Variability Grid Analysis (CVGA)*, propuesto por el Grupo de Kovatchev y Cobelli en 2008 (107). Consiste en una representación gráfica de los valores máximos y mínimos de glucemia para cada sujeto en el periodo evaluado. Para cada sujeto el mínimo se representa en el eje de las X y el máximo en el eje de las Y. El eje de las X se representa de forma inversa a la habitual, con un valor de 110 mg/dl a la izquierda y de 50 mg/dl a la derecha, de forma que el punto óptimo está localizado en la esquina inferior izquierda del gráfico. A partir de aquí se definen una serie de regiones que van de la A (Accurate Control: X [110-90] e Y [110-180] mg/dl) a la E (Erroneous Control: X<70 e Y>300 mg/dl).

Al analizar nuestra muestra con el CVGA, en la noche experimental sólo 4 pacientes estaban en zona A+B, mientras que en la noche experimental este número se elevaba a 8. En la tabla 11 se muestran las diferentes zonas del CVGA para cada sujeto en la noche control y la experimental y en la figura 36 se presentan los *plots* del CVGA.

Tabla 11: Zonas del CVGA para cada sujeto en la noche control y la experimental

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Control	B+	C-	B+	C-	C-	E	C-	B+	D-	B+
Experimental	B-	C-	B+	D+	B-	B-	A	A	B-	B+

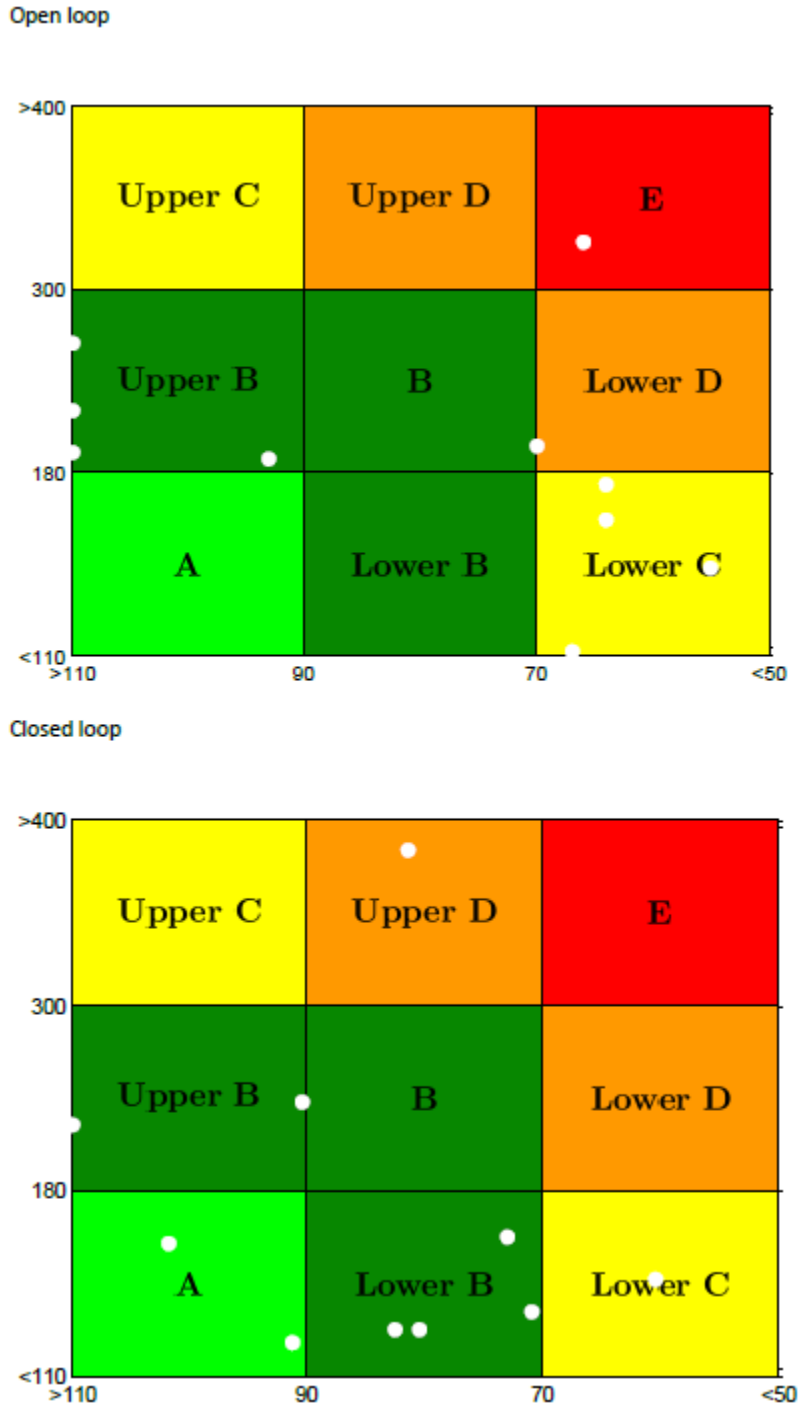


Figura 36: Plots del CVGA para el periodo nocturno en noche control (*open loop*) y noche experimental (*closed loop*).

Así mismo, bajo el control del pRBA, en varios pacientes se observaron periodos prolongados de extrema estabilidad glucémica. Los valores del sensor mostraron en el paciente 1 mantenimiento en un rango de 6,0-6,11 mmol/l

durante 115 minutos, en el paciente 4 valores entre 5,66-5,77 mmol/l durante 125 minutos, en el paciente 5 valores entre 5,11-5,44 mmol/l durante 205 minutos y el paciente 9 valores entre 6,66-6,77 mmol/l durante 110 minutos. Las mediciones del YSI cada 20 minutos confirmaron estos valores de sensor. Este fenómeno de estabilidad extrema no se observó durante las noches control.

4.6. Dosis de insulina

La dosis total de insulina utilizada durante el control en lazo cerrado (22:00-10:00h) fue de $0,23 \pm 0,08$ U/kg, sin diferencias significativas respecto a la utilizada en el mismo periodo en lazo abierto ($0,28 \pm 0,08$ U/kg).

La insulina utilizada para el control de la primera parte del periodo prandial del desayuno (08:00-10:00h) ya ha sido expuesta en el apartado 4.4.

En referencia a la insulina utilizada durante el periodo nocturno bajo el control por el pRBA, se evidencia un incremento significativo del requerimiento insulínico en la segunda mitad de la noche.

En la tabla 12 se expone la insulina requerida por cada sujeto en la primera y segunda mitad de la noche, expresada como U/5 minutos (microbolus medio).

Tabla 12: Insulina requerida por cada sujeto en la primera y segunda mitad de la noche bajo el control del pRBA

Sujeto	Requerimiento 1ª mitad de la noche (U/5')	Requerimiento 2ª mitad de la noche (U/5')
1	0,0585	0,0591
2	0,0585	0,0614
3	0,0904	0,1739
4	0,0798	0,1034
5	0,0926	0,1455
6	0,0638	0,0784
7	0,2298	0,2011
8	0,051	0,0773
9	0,0979	0,0648
10	0,0734	0,1023

Por tanto, en la segunda mitad de la noche se observa un incremento medio del 19,1% en el requerimiento de insulina, que alcanza la significación estadística.

En la figura 37 se expresa gráficamente este incremento, con los valores medios.

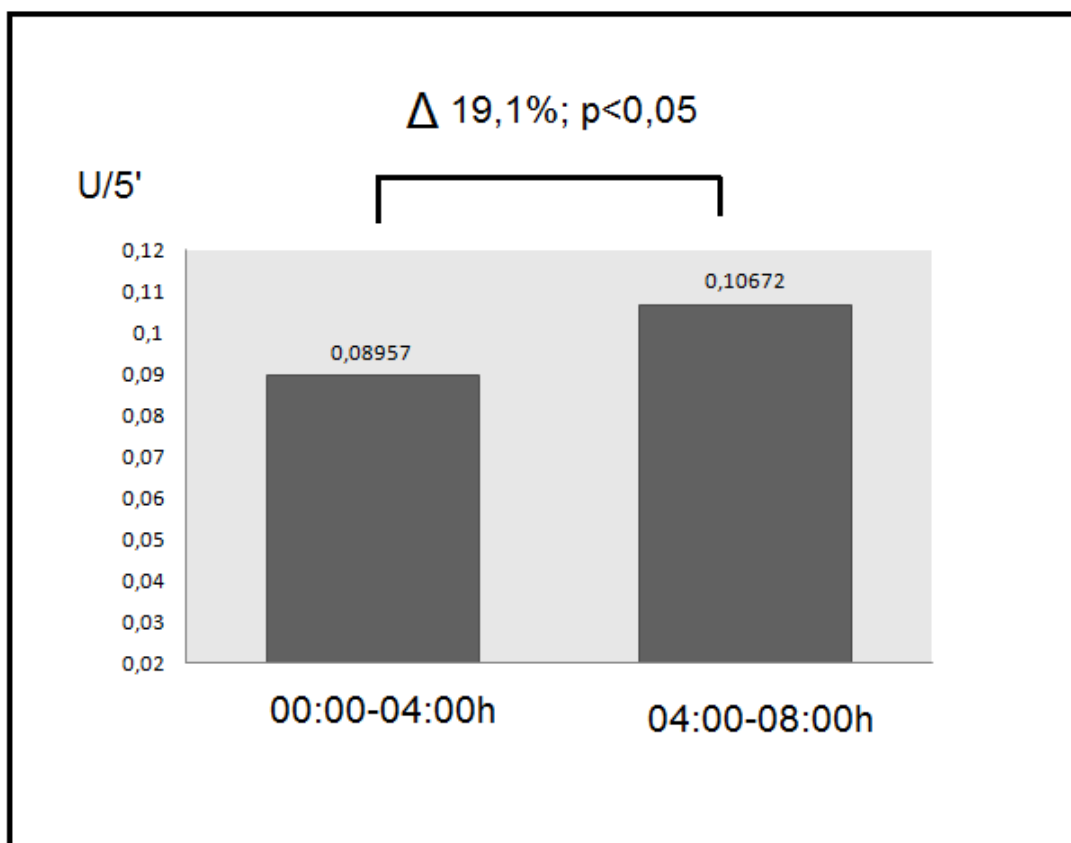


Figura 37: Requerimiento medio de insulina (expresado en U/5') en ambas mitades de la noche experimental.

Como la diferencia en el requerimiento insulínico en ambas mitades de la noche podría deberse a diferencias en la glucemia media, hemos seleccionado a los pacientes que tuvieron una “noche plana”, definida como aquellos con una diferencia en la glucemia media entre los periodos 00:00-04h y 04:00-08:00 h

inferior al 25%. Esta condición la cumplen 8/10 sujetos. Así mismo, teniendo en cuenta la demora en la acción de la insulina subcutánea, hemos re-analizado esta diferencia en el requerimiento de insulina nocturna en los periodos 23:00-03:00h y 03:00-07:00h, ya que la insulina administrada en estos periodos sería la realmente responsable de la glucemia en los periodos 00:00-04:00h y 04:00-08:00h respectivamente. Con estas nuevas condiciones los datos de requerimiento insulínico quedan de la siguiente forma:

Tabla 13: Insulina requerida por los sujetos que presentaron “noche plana” en la primera (23:00-03:00h) y segunda (03:00-07:00) mitad de la noche bajo el control del pRBA

Sujeto	Requerimiento 1ª mitad de la noche (U/5')	Requerimiento 2ª mitad de la noche (U/5')
1	0,0583	0,0541
2	0,0615	0,0542
3	0,0979	0,1552
5	0,0823	0,1375
6	0,0593	0,0729
7	0,2375	0,1906
8	0,0552	0,0708
10	0,0875	0,1052

Con este ajuste, el requerimiento medio de insulina sigue siendo mayor en la segunda mitad de la noche, aunque la diferencia se atenúa (incremento medio del 13,7%) y se pierde la significación estadística ($p=0,164$). En cualquier caso, tanto con el primer análisis como con el segundo, el número de pacientes que tienen un requerimiento mayor en la segunda mitad de la noche es claramente superior al número de pacientes que presentan otros patrones (8/10 y 5/8).

En la figura 38 se representa el requerimiento medio de insulina en ambas mitades de la noche con estas nuevas condiciones de cálculo.

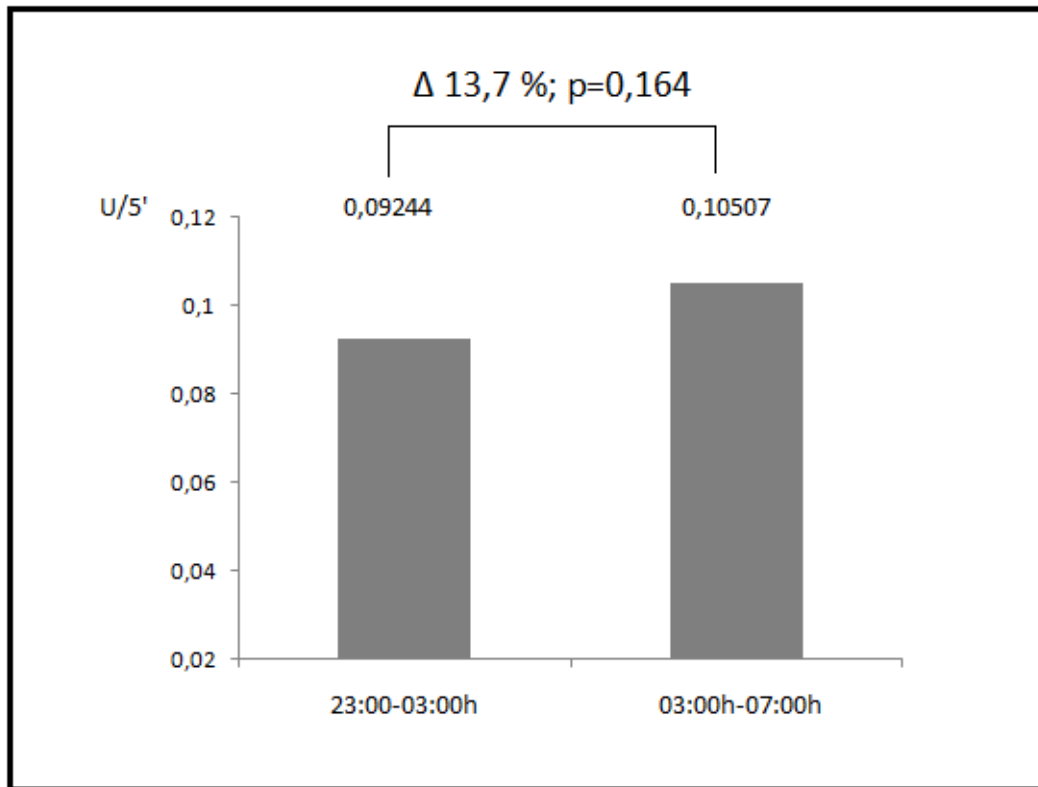


Figura 38: Requerimiento de insulina en ambas mitades de la noche incluyendo sólo a los pacientes con “noche plana” (8 sujetos) y teniendo en cuenta los segmentos horarios 23:00-03:00h y 03:00-07:00h.

5. DISCUSSION

Como hemos expuesto en el apartado 1, pese a que se ha avanzado mucho en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1, éste sigue siendo imperfecto y necesita mejoras significativas para facilitar la vida de los pacientes y reducir el riesgo de complicaciones. Las soluciones biológicas, que quizás en el futuro podrán incluso curar la enfermedad, están todavía lejos de su aplicación clínica rutinaria. La inteligencia artificial, en cambio, avanza a un ritmo muy acelerado y su aplicación al tratamiento de la diabetes va mostrando cada vez mayor utilidad y permite prever que el páncreas artificial será el tratamiento estándar de la diabetes tipo 1 en las próximas décadas. El proyecto de investigación expuesto en esta tesis doctoral ha permitido testar en pacientes, por primera vez, un sistema de páncreas artificial con el controlador pRBA y ha mostrado que resulta muy útil, especialmente para el control glucémico nocturno.

Pese a que se han descrito numerosos controladores, algunos de los cuales ya se están testando incluso en escenario ambulatorio, es necesario explorar diversas estrategias de control pues como hemos expuesto no existe un *gold standard* de algoritmo. La estrategia más ampliamente utilizada por otros autores es el MPC que precisa de un modelo matemático de homeostasis de la glucosa y una configuración con los parámetros individuales de cada paciente, que puede resultar muy compleja. El controlador pRBA necesita pocos ajustes pues parte de la pauta de ISCI ya optimizada heurísticamente por el equipo médico y la dinamiza con una regulación constante basada en la predicción de glucosa realizada por una red neuronal. En este sentido sería un algoritmo de más fácil implementación en la clínica habitual.

Como hemos comentado, se trata de un dispositivo de páncreas artificial de segunda generación, clase 4, en la clasificación de la JDRF. Esto significa que el paciente debe avisar de las ingestas para que el dispositivo administre un *bolus priming* con la mitad de la dosis prandial estimada al inicio de la comida. En este sentido no sería un sistema de páncreas artificial totalmente automatizado, pero permitiría, sin duda, una mejoría significativa respecto a la situación actual del tratamiento de la diabetes tipo 1.

Si comparamos los resultados obtenidos en control nocturno, el porcentaje de tiempo en un rango exigente de glucemia (3,9-8,0 mmol/l) es muy elevado (95,8%) y se presenta superior al obtenido por otros controladores testados en medio intrahospitalario (82-85). Así mismo es muy significativa la reducción del número de eventos hipoglucémicos y del tiempo en hipoglucemia, que prácticamente es eliminado en nuestra muestra de pacientes bajo el control del pRBA. Esta reducción de hipoglucemia también se muestra superior a la observada en otros estudios de páncreas artificial llevados a cabo en medio hospitalario (82-85).

Hay que tener en cuenta que el control nocturno representa un pilar fundamental en el control glucémico de la diabetes tipo 1, ya que constituye aproximadamente un tercio del tiempo total de la vida, por lo que su contribución a la HbA1c y al riesgo de aparición y progresión de complicaciones, especialmente microangiopáticas, debe ser muy importante. Algunos estudios sugieren además que la optimización de la noche puede tener efectos beneficiosos en el control global más allá del que corresponde al porcentaje de tiempo que representa (108).

La extrema estabilidad evidenciada en algunos pacientes bajo el control del pRBA resulta realmente llamativa en sujetos con diabetes tipo 1 con insulinopenia plena ya que, por experiencia clínica, conocemos que siempre tienen un cierto grado de labilidad intrínseca. Un aspecto que puede haber contribuido a este fenómeno es que la administración de insulina, además de regulada continuamente según el controlador, se administra de forma pulsátil, cada 5 minutos. Este patrón de administración pulsátil sería más próximo a la secreción fisiológica que realiza la célula beta (2,3) y es sustancialmente diferente de la estrategia utilizada por otros sistemas de páncreas artificial que realizan cambios de la infusión basal por periodos más prolongados (por ejemplo cada 15 minutos) en lugar de una administración dinámica en forma de microbolus.

La cantidad total de insulina requerida para el control nocturno fue similar en el control bajo el pRBA que en la noche control con la pauta habitual de ISCI del paciente. La mejoría en el control glucémico se debe pues, putativamente, a su

administración regulada constantemente por el controlador y a la administración pulsátil. Si observamos el patrón de requerimiento insulínico nocturno, vemos que, para conseguir prácticamente normoglucemia nocturna, se requiere aproximadamente un 20 % más de insulina en la segunda mitad de la noche respecto a la primera. Este fenómeno cuadraría bien con que la mayoría de pacientes presentan un cierto fenómeno del alba. Este fenómeno, descrito a principios de la década de 1980 (109), consiste en un aumento de la glucemia y por tanto del requerimiento de insulina nocturno en la segunda mitad de la noche y se ha correlacionado con el ritmo circadiano de hormonas contrainsulares, fundamentalmente glucagón y noradrenalina (110). No obstante, se había criticado que este fenómeno se había observado fundamentalmente en pacientes tratados con insulina intermedia (NPH) nocturna y que el aumento de la glucemia podría deberse más bien a una insuficiente cobertura nocturna de insulina con este preparado. También se había observado con dispositivos de páncreas artificial antiguos endovenosos (Feedback i.v. Harvard Pump) (111) y aquí se argumentó que el aumento del requerimiento en la segunda mitad de la noche podía deberse al calentamiento del dispositivo y la pérdida de funcionalidad biológica de la insulina por el aumento de temperatura. Posteriormente, en tratamiento con ISCI, este patrón de mayor requerimiento en la segunda mitad también ha sido descrito (112). La descripción de este mismo fenómeno con un sistema de páncreas artificial moderno, como la que observamos en nuestra muestra, contribuye a confirmar que parece ser un patrón mayoritario entre los pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Respecto al control prandial del desayuno, el controlador pRBA ha mostrado una eficacia similar a la del bolus estándar, no habiendo sido capaz ninguna de las dos estrategias de evitar una excursión glucémica postprandial excesiva. No obstante, bajo el control del pRBA las excursiones hiperglucémicas postprandiales han sido más regulares y predecibles, lo que puede facilitar estrategias futuras para mejorar el control de la ingesta. Como expondremos más tarde al hablar de las limitaciones, el periodo 08:00-10:00h es claramente insuficiente para evaluar correctamente el control post-prandial. Quedaría por ver si, quizás, el pRBA hubiera disminuido la hipoglucemia tardía en el periodo

10:00-13:00h. En cualquier caso el control automático de la ingesta tiene importantes limitaciones más allá del algoritmo utilizado. Por una parte los sensores de glucosa subcutáneos siguen teniendo una demora significativa en reflejar los ascensos rápidos de glucosa postprandial que se producen plasmáticamente tras la ingesta de alimentos (especialmente si son de elevado índice glucémico). Esta demora en el sensado limita notablemente la capacidad de respuesta del controlador. Por otra parte, la insulina administrada subcutáneamente, pese a tratarse de análogos rápidos (aspart, lispro o glulisina), sigue teniendo un perfil demasiado lento para controlar de forma óptima el pico postprandial. Se están investigando nuevos métodos para acelerar la acción de la insulina prandial administrada subcutáneamente, como serían la administración conjunta de hialuronidasa (113, 114), la administración con dispositivos que aumenten transitoriamente la temperatura en la zona de inyección (115) o, directamente, nuevos análogos de insulina con acción más ultrarápida (116).

Como fortalezas de la investigación expuesta en esta tesis doctoral, podríamos destacar el diseño cruzado, que es el óptimo para evaluar dispositivos de páncreas artificial pues eliminamos las variables correspondientes a la idiosincrasia de cada sujeto, tan importante en el control glucémico de pacientes con diabetes tipo 1, pues cada sujeto se compara con él mismo. Así mismo, las comparaciones fundamentales se han hecho con glucemia plasmática determinada localmente mediante un analizador YSI. Este hecho, diferencial al de otros estudios que únicamente analizan valores de sensor continuo subcutáneo, hace que, aunque la exactitud de los sensores utilizados ha sido aceptable, los resultados globales sean más robustos.

Por otra parte el estudio presenta importantes limitaciones:

-Una n reducida. Al tratarse de un primer estudio clínico exploratorio y por dificultades reales para generar una infraestructura suficiente para una n mayor, se optó por realizar el estudio con 10 sujetos. No obstante con esta n hemos tenido suficiente potencia estadística como para demostrar superioridad del controlador pRBA al tratamiento estándar (ISCI+sensor continuo) en el

parámetro fundamental de eficacia (tiempo nocturno en rango glucémico objetivo). Por otra parte las n utilizadas en estudios similares realizados por grupos internacionales publicados entre 2007 y 2014 son similares a la nuestra: n=10 (81), n=8 (84), n= 12 (85).

-Comunicación manual de los dispositivos. Al ser un estudio de promoción académica, sin que la industria hubiera facilitado los protocolos de comunicación de los sensores ni de la bomba, las comunicaciones sensor-PC-bomba se han realizado de forma manual. Este limitante ha supuesto una dificultad pragmática de primer orden pues ha requerido que un médico (diferentes personas que se iban turnando) haya tenido que validar mentalmente y administrar manualmente más de 1400 microbolus de insulina. Esta dificultad supone además una fuente de error significativa. No obstante se comprobó la memoria de la microinfusora Animas 2020 y el 100 % de los microbolus propuestos por el controlador fueron efectivamente administrados a los pacientes.

-Limitaciones referentes a los sensores. En este estudio, por protocolo, colocamos dos sensores a cada paciente por si un sensor fallaba. En la práctica no hubo que cambiar en ningún caso, pero esta reserva constituye una limitación a la hora de trasladar el dispositivo a un escenario clínico ambulatorio real: ¿Serían necesarios siempre dos sensores? ¿Habría que desarrollar un detector de fallo de sensor que automáticamente cambiara del sensor de referencia al sensor de reserva?...

Por otra parte, durante el estudio los sensores se calibraron con glucemia plasmática determinada en el YSI. En la vida real la calibración debería hacerse con glucemia capilar determinada con glucómetro, lo que podría comprometer aún más la exactitud del sensor.

No obstante, el avance de la tecnología de los sensores nos permite ser optimistas y probablemente en pocos años tengamos sensores con mejor exactitud (sistemáticamente MARD <10%) y que vendrán pre-calibrados de fábrica sin necesidad de calibración externa.

-Tiempo insuficiente para la valoración del control prandial del desayuno. Aunque el objetivo principal del estudio era el control nocturno, se decidió hacer una valoración exploratoria del control prandial que realizaba el controlador. Para esto, se estudió el periodo desde el desayuno (8:00h) hasta 2 horas después. Este periodo resultó claramente insuficiente para evaluar correctamente el comportamiento postprandial pues evidenció una excursión hiperglucémica postprandial excesiva, tanto en condiciones experimentales como control, pero no permitió ver como descendía la glucemia después del pico postprandial. ¿Se hubieran producido diferencias en hipoglucemia tardía?. La limitación fundamental para alargar el tiempo de estudio fue fundamentalmente de orden logístico (tiempo de los investigadores, cansancio del paciente, limitación del espacio de investigación). En próximos estudios debería preverse un periodo de análisis postprandial del desayuno de, al menos, hasta las 13:00h.

Globalmente podemos decir, pues, que la investigación expuesta en esta tesis permite validar clínicamente de forma inicial, en medio intrahospitalario con todas las variables estrictamente controladas, un sistema de páncreas artificial con algoritmo pRBA. Este algoritmo, novedoso, con un abordaje basado en decisiones clínicas tomadas previamente (pauta de ISCI ajustada heurísticamente) y con una actuación más fisiológica (administración pulsátil en forma de microbolus cada 5') ha mostrado excelente eficacia para el control nocturno de pacientes con diabetes tipo 1 aunque un control prandial no superior al del bolus estándar.

El siguiente paso para la utilización real de este sistema en la clínica ordinaria, sería el desarrollo de una plataforma que integrara de forma automática las comunicaciones entre los dispositivos y que permitiera su monitorización telemática por los profesionales sanitarios. Con este objetivo, el grupo de investigación formado por el grupo de Bioingeniería y Telemedicina de la UPM junto al Servicio de Endocrinología del Hospital Universitari Parc Taulí ha desarrollado la plataforma CLOOP. Ésta incluye un sistema de telemedicina y una aplicación móvil desarrollada en sistema operativo *Android*, el sistema Medtronic Paradigm Veo de ISCI+sensor, el pRBA y en sistema de comunicación sensor-algoritmo-bomba denominado *Medtronic Minimed*

Translator. Esta plataforma se está testando *in silico* con buenos resultados iniciales (117).

Una vez conseguido ésto, debería volver a testarse intrahospitalariamente el sistema pRBA integrado en la plataforma CLOOP y, posteriormente, plantear ya un ensayo clínico con una n más grande en ámbito ambulatorio.

Otros grupos de investigación han llegado ya a esta fase, como se expone en el apartado 1.2.3.c, con resultados muy esperanzadores, lo que debe llevarnos a ser muy optimistas en cuanto a la viabilidad de uso de sistemas de páncreas artificial en la vida real a corto-medio plazo.

6. CONCLUSIONES

1. En medio intrahospitalario, en condiciones estrictamente controladas, un sistema de páncreas artificial con controlador pRBA permite mantener a pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en un rango de glucemia óptima mayor tiempo que el mejor tratamiento estándar disponible hasta la fecha (ISCI+monitorización continua de glucosa).
2. El controlador pRBA, en estas mismas condiciones, reduce de forma muy significativa el riesgo de hipoglucemia nocturna, tanto el número de eventos como el tiempo en rango $<3,9$ mmol/l.
4. El controlador pRBA, en estas mismas condiciones, reduce notablemente la variabilidad glucémica, especialmente el HBGI, el ADDR e incrementa el número de pacientes en mejores zonas del *Control-Variability Grid Analysis*. El controlador pRBA permite periodos muy prolongados de estabilidad glucémica extrema durante la noche.
5. Para el control nocturno, el controlador pRBA utiliza una dosis de insulina similar a la utilizada por la ISCI con pauta prefijada pero la distribuye pulsátilmente en forma de microbolus cada 5 minutos, regulados según el algoritmo. Para conseguir un control óptimo nocturno se requiere aproximadamente un 20 % más de insulina en la segunda mitad de la noche, sugestivo de cierto fenómeno del alba en la mayoría de pacientes de nuestra muestra.
6. El controlador pRBA muestra una eficacia similar al bolus estándar para el control del pico glucémico postprandial del desayuno, siendo insuficientes ambas estrategias. Es necesario desarrollar nuevos métodos para mejorar el control prandial y alargar el periodo de observación hasta 4-5 horas post-ingesta para una mejor comprensión.
7. Los sensores utilizados en los experimentos clínicos mostraron una exactitud aceptable para la realización de los mismos. No obstante se utilizó sensor de reserva y se calibraron con glucemia plasmática. Es necesario un mejor desarrollo tecnológico de los sensores para la utilización ambulatoria de páncreas artificial.

7. PRODUCCIÓN **CIENTÍFICA**

Parte de los resultados de la investigación clínica expuesta en esta tesis doctoral se han presentado en forma de comunicación oral en congresos de la Sociedad Española de Diabetes (SED) y de la *American Diabetes Association* (ADA):

Capel I, Hernando ME, García-Sáez G, Subías D, Pons B, Rodríguez-Herrero A, Aguilar M, Gallach I, Pérez-Gandía C, García-García F, Rigla M. **Páncreas artificial con controlador basado en reglas: resultados preliminares de la primera experiencia clínica.** (Comunicación Oral). XXIII Congreso de la Sociedad Española de Diabetes; Vigo, 19-21 de abril de 2012. *Av Diabetol* 2012; 28 (Espec Congr): 19.

Rigla M, Capel I, García-Sáez G, Rodríguez-Herrero A, Pons B, Subías D, Gallach MI, Aguilar M, Pérez-Gandía C, Hernando ME. , **Overnight Normoglycemia Using A Rule-Based Controller In Type 1 Diabetes.** (Oral Communication). 73th ADA Scientific Sessions. Chicago, June 2013. *Diabetes* 2013; 62 (suppl 1): A3-A4.

Así mismo, han sido publicados en la revista **Diabetes Technology and Therapeutics.**

ORIGINAL ARTICLE

Artificial Pancreas Using a Personalized Rule-Based Controller Achieves Overnight Normoglycemia in Patients with Type 1 Diabetes

Ismael Capel, MD,¹ Mercedes Rigla, PhD,¹ Gema García-Sáez, PhD,^{2,3}
Agustín Rodríguez-Herrero, PhD,³ Belén Pons, MSc,¹ David Subías, MD,¹
Fernando García-García, MSc,^{2,3} Maria Gallach, RN,¹ Montserrat Aguilar, RN,¹
Carmen Pérez-Gandía, MSc,^{2,3} Enrique J. Gómez, PhD,^{2,3}
Assumpta Caixàs, PhD,¹ and M. Elena Hernando, PhD^{2,3}

Abstract

Objective: This study assessed the efficacy of a closed-loop (CL) system consisting of a predictive rule-based algorithm (pRBA) on achieving nocturnal and postprandial normoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM). The algorithm is personalized for each patient's data using two different strategies to control nocturnal and postprandial periods.

Research Design and Methods: We performed a randomized crossover clinical study in which 10 T1DM patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) spent two nonconsecutive nights in the research facility: one with their usual CSII pattern (open-loop [OL]) and one controlled by the pRBA (CL). The CL period lasted from 10 p.m. to 10 a.m., including overnight control, and control of breakfast. Venous samples for blood glucose (BG) measurement were collected every 20 min.

Results: Time spent in normoglycemia (BG, 3.9–8.0 mmol/L) during the nocturnal period (12 a.m.–8 a.m.), expressed as median (interquartile range), increased from 66.6% (8.3–75%) with OL to 95.8% (73–100%) using the CL algorithm ($P < 0.05$). Median time in hypoglycemia (BG, < 3.9 mmol/L) was reduced from 4.2% (0–21%) in the OL night to 0.0% (0.0–0.0%) in the CL night ($P < 0.05$). Nine hypoglycemic events (< 3.9 mmol/L) were recorded with OL compared with one using CL. The postprandial glycaemic excursion was not lower when the CL system was used in comparison with conventional preprandial bolus: time in target (3.9–10.0 mmol/L) 58.3% (29.1–87.5%) versus 50.0% (50–100%).

Conclusions: A highly precise personalized pRBA obtains nocturnal normoglycemia, without significant hypoglycemia, in T1DM patients. There appears to be no clear benefit of CL over prandial bolus on the postprandial glycaemia.

Introduction

TYPE 1 DIABETES MELLITUS (T1DM) implies a life-threatening absolute insulin deficiency. Since the 1920s substitution of the hormone using the subcutaneous route has allowed for the disappearance of ketosis and acute symptoms of hyperglycemia and, in recent decades, has led to a significant reduction in the risk of onset and progression of the long-term microvascular complications thanks to intensified insulin treatments.¹ However, many imperfections of this treatment, such as risk of severe hypoglycemia,² constitute a

barrier to achieving an optimal blood glucose (BG) control in most patients, even when a continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) system is used. Some biological solutions for T1DM, such as immunomodulation at disease onset or islet transplantation, are promising, but, unfortunately, the results they yield are still too poor for near-future clinical application.³ Another way of improving current therapies is the integration of real-time continuous glucose monitoring (CGM), a technique that has been refined in recent years,⁴ and the CSII system, which executes the optimal insulin dose proposed by a computerized controller, implementing an

¹Endocrinology and Nutrition Department, Parc Tauli Sabadell University Hospital, Autonomous University of Barcelona, Sabadell, Barcelona, Spain.

²Networking Research Centre for Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine, Madrid, Spain.

³Bioengineering and Telemedicine Group, Polytechnical University of Madrid, Madrid, Spain.

This study is registered at ClinicalTrials.gov with trial registration number NCT01614496.

artificial pancreas or artificial β -cell. Closed-loop (CL) is a specific control engineering term that has also been widely used to describe the integration of these technologies for glucose control. Using the same terminology, open-loop (OL) refers to scenarios where conventional CSII therapy is used.

When using the subcutaneous route, for both measurement and insulin administration, CL strategies have to fight against well-identified difficulties, the most challenging probably being the delay in rapid glucose change detection and the lengthy time needed for subcutaneously administered insulin to act.⁵

The most widely used strategies for CL controllers have been focused on proportional integral derivative control^{6,7} and model predictive control.^{8,9} Other approaches use an inverse controller¹⁰ or imitate the lines of reasoning of diabetes caregivers, using methods such as fuzzy logic control¹¹ or rule-based algorithms.¹²

In the last few years, some clinical experience with CL control algorithms has yielded favorable results in regulating BG levels in subjects with T1DM, both in-clinic^{6-9,13} or very closely supervised conditions.¹¹ The percentage of time in BG target range was generally defined as the main goal. For studies including postprandial periods, although many of them included postprandial time in their overall results, better outcomes were obtained in those studies in which a preprandial manual bolus was used.¹⁴ Studies focusing on nocturnal periods have achieved better results: the percentage of time ranging from 3.9 to 8.0 mmol/L varied roughly from 70% to 80%.^{8,9} In the light of these results, it seems reasonable to assume that nocturnal control will become the first step toward CL strategy implementation in real life.

Our group has developed a glucose controller using a predictive rule-based algorithm (pRBA) that takes into account the instant value of glucose indicated by CGM, the predicted rate of change (pROC), and the nominal basal insulin. In order to assess the efficacy of the pRBA, measured as time spent in BG target values (3.9–8.0 mmol/L), and safety, measured as the incidence of hypoglycemic events, we performed a crossover clinical trial comparing an OL night, using CSII therapy, with a CL night.

Research Design and Methods

The pRBA system

The pRBA has been designed following the control-to-range concept^{15,16} and complemented by a safety control module to prevent insulin overdose, similar to other safety systems.^{10,17} The pRBA is a hybrid system that requires a partial premeal insulin administration after considering the amount of carbohydrates of each meal intake. The algorithm uses two different strategies to control basal or postmeal periods, with the mealtime being the reference for switching between them.

The algorithm is personalized for each patient using the subject's adjusted nominal insulin, personal parameters, such as the correction factor or the insulin-to-carbohydrates ratio, and some physical characteristics, such as the patient's weight. Information for personalizing the pRBA is extracted from the insulin treatment and data recorded in the patient's daily logbook with regard to BG levels, food intake, and other significant events. The pRBA requires no specific subject model, and it uses rules with explicit knowledge.

The control-to-range module operates according to the current glucose value and the pROC calculated with a glucose predictor based on an artificial neural network.¹⁸ The predictor is trained with CGM dataset sensor files and takes into account inter- and inpatient variability. The time horizon for glucose prediction is 30 min.

The goal of the control-to-range module is to achieve glucose values between 4.4 mmol/L and 7.8 mmol/L and to assure glucose stability, defined as pROC within ± 0.28 mmol/(L·min) (5 mg/[dL·min]). The pRBA control-to-range module provides as output a parameter n , which is applied to the nominal basal insulin of each patient and, when required, a correction bolus.

The control-to-range module is complemented by a safety control module that modifies the final proposed insulin delivery based on the insulin on board, which takes into account both the insulin pharmacodynamics and the CSII system constraints. The safety control rules limit the maximum insulin infusion and suspend the insulin delivery at a sensor glucose level lower than 4.4 mmol/L unless the pROC indicates a clear increasing trend (pROC > 0.28 mmol/[L·min]) or when, despite glucose values being within the desired range, the pROC indicates a highly fast-decreasing trend (pROC < -0.84 mmol/[L·min]). The time for insulin infusion suspension is limited to 2 h, but a microbolus of the least possible insulin dose is administered every 30 min after suspension to avoid catheter occlusions.

The final pRBA output is calculated by combining the control-to-range and the safety control modules, thereby obtaining an insulin micro-dose at each time step (every 5 min).

The pRBA was evaluated *in silico* before the clinical study to test its performance in different conditions. The patient population was simulated¹⁰ using the compartmental model defined previously.¹⁹

Clinical study

Ten adults with T1DM previously treated with CSII were enrolled in this randomized crossover study. Inclusion criteria were minimum age of 18 years, diabetes duration longer than 3 years, and CSII treatment for more than 1 year. Exclusion criteria were hemoglobin A1c of >10% (86 mmol/mol) and concomitant diseases or treatments with drugs that potentially affect glucose control. The entire study was performed at the Diabetes Day Care Center, Parc Taulí Sabadell University Hospital, Barcelona, Spain, and was approved by the local ethics board (<http://www.tauli.cat/tauli/en/docencia/recerca/recerca.htm>). A written informed consent was obtained from all patients.

Patients spent two nonconsecutive nights in the hospital: one night with their usual CSII therapy (OL night) and one night controlled by the pRBA (CL night). The order of participation was determined by randomization. Two patients, one for each treatment option, were involved on each night. The CL period lasted from 10 p.m. to 10 a.m., including overnight control and control of breakfast, given at 8 a.m.

On the CL night, each patient was equipped with two CGM devices (Paradigm[®] REAL-Time; Medtronic, Minneapolis, MN) beginning at least 24 h before admission. CGM devices were calibrated at home using the patient's glucose meter according to the manufacturer's recommendations.

Patients arrived at the hospital at 6 p.m. Then, one sensor was chosen as the reference measurement for the experiment based on its reliability and accuracy, whereas the second one was kept as backup to be used in case of reference sensor failure. On patient admission, the CGM devices were calibrated using an YSI STAT Plus™ 2300 glucose and lactate analyzer (YSI, Yellow Springs, OH). Dinner (Mediterranean salad, roast chicken, fries, bread, and fruit) and breakfast (white coffee, bread, ham, and cheese) meals were identical on both nights, and their composition was calculated according to each patient's habits. An intravenous cannula was inserted into each patient's antecubital vein. Blood samples were collected every 20 min for reference glucose measurement. Hypoglycemia was defined as a YSI reading of <3.9 mmol/L with or without symptoms recognized by the patient as relating to hypoglycemia and was treated with 5–20 g of carbohydrate (orange juice).

At 10 p.m. the patient's CSII was switched to an Animas® 2020 (Animas Corp., West Chester, PA), chosen because it allows the fastest bolus delivery. The insulin pump was previously filled with insulin analog aspart (Novorapid®; Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark). The insulin basal infusion was set to zero when the CL period started. pRBA was initialized with each patient's data (CGM glucose, carbohydrate intake, and delivered insulin) recorded during the 10-h period preceding the start of the CL delivery.

The sensor reading, pump operation, and the algorithm-running were done manually by two different members of the team located in different rooms. As the algorithm was executed very frequently, only one person stayed in the room with the patient in order to avoid disturbing him or her during the night. An ad hoc local area network, not connected to the Internet, was configured to allow the researchers to communicate through videoconference software, including a chat message service. Three computers were connected to the network at the following sites: the patient's room, the algorithm area, and the YSI. An alarm clock software producing light and sound alarms was running and synchronized with all three computers. From 12 midnight to 7 a.m., the sound alarms were switched off.

The process was as follows: every 5 min, 30 and 10 s before the scheduled time, the alarm clock activated an alarm, and the physician seated close to the patient read the sensor monitors (reference and backup) and wrote the two glucose values into the chat. In the algorithm area, a technician entered the reference sensor glucose value into the algorithm, which then calculated the new insulin microbolus. The technician wrote the insulin dose proposed by the algorithm into the chat, and the patient-side physician operated the pump to deliver the insulin. The whole process took around 30 s. Every 20 min, YSI values were also sent by chat from the YSI-side computer. This procedure was maintained for 12 h. To facilitate controller supervision, all the information was available to all the researchers in real time both as numerical data and as graphs. The research team comprised two research nurses, three physicians, and three technicians.

At 7:45 a.m. a priming bolus of 50% of the usual bolus was given, and at 8 a.m. breakfast was served. The rest of the prandial insulin was administered by pRBA as required by the evolution of CGM values. At 10 a.m. the experiment finished, and patients returned to their usual CSII with the usual basal profile.

For the OL night, a single CGM sensor was inserted for at least 24 h before admission with data being available for the patient. Patients arrived at the research facility at 6 p.m., and, as on the CL night, dinner was served at 8 p.m., breakfast was served at 8 a.m., and patients stayed in the hospital until 10 a.m. However, on the OL night they used a sensor-augmented pump with their usual basal rates and bolus during the whole study period. Blood samples were collected, as on the CL night, for venous glucose measurement, every 40 min from 12 a.m. to 8 a.m. and every 20 min for the rest of the period.

Statistics

The statistical analysis plan was designed in advance. The primary outcome was time spent in normoglycemia (3.9–8.0 mmol/L) during the overnight period (12 a.m.–8 a.m.). Secondary outcomes were percentage of time and number of episodes of hypoglycemia (BG level, <3.9 mmol/L) and variability parameters (interquartile range, SD, Low BG Index, High BG Index, and BG Risk Index).²⁰ All the results are expressed as mean ± SD or median (interquartile range) values. For calculating percentiles, Tukey's method was used. Statistical comparison between OL and CL was done using the nonparametric test for paired samples (Wilcoxon test). Analyses were carried out with SPSS version 20 software (IBM, Armonk, NY).

Results

All 10 patients (five women; mean ± SD age, 46.7 ± 10.82 years old; mean ± SD diabetes duration, 18.0 ± 5.7 years; mean ± SD body mass index, 25.7 ± 3.2 kg/m²; mean ± SD hemoglobin A1c, 7.1 ± 0.8% [55 ± 8.7 mmol/mol]) completed the study. Carbohydrate content of the dinner was 57.0 ± 16.3 g, and that of the breakfast was 41.0 ± 12 g. All the insulin doses proposed by the algorithm were checked by an endocrinologist and actually administered. Individual characteristics of the patients are shown in Table 1.

Accuracy of CGM

The sensors chosen for the CL part of the study showed an acceptable accuracy (median absolute relative difference, 12.6% [4.8–26.5%]). Clarke error grid analysis²¹ showed 79.4% in Zone A, 18.7% in Zone B, and 1.8% in Zone D. Continuous error grid analysis²² showed 81.4% of values in Zone A for both rate and point-error grid analysis regarding euglycemia. However, this percentage decreased to 22.2% for hypoglycemia (≤3.9 mmol/L) and 58.6% for hyperglycemia (>10 mmol/L). The second sensor was not used to run the algorithm at any time. Occasionally, there were very short periods of reference sensor signal loss, but these were always shorter than 10 min. On these occasions the previous reference sensor value was used.

Overnight period

From starting CL to breakfast (10 p.m.–8 a.m.). Starting BG level was similar in the OL and CL sessions (8.9 ± 4.1 vs. 8.7 ± 5.1 mmol/L). No statistical differences were found in the overnight mean BG between OL and CL nights (7.8 ± 2.3 vs. 6.8 ± 1.9 mmol/L), although the range of BG was tighter (5.4–12.3 mmol/L for OL nights vs. 4.9–10.6 mmol/L for CL nights) (Fig. 1). Percentage of time in normoglycemia (3.9–8 mmol/L)

TABLE 1. INDIVIDUAL DATA OF ALL PATIENTS

	Total/ mean \pm SD	Subject identification									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sex (M/F)	5/5	F	F	M	M	M	M	M	F	F	F
Age (years)	46.7 \pm 10.8	64	35	59	39	43	58	51	39	46	33
Height (m)	1.7 \pm 0.1	1.64	1.60	1.65	1.81	1.90	1.70	1.69	1.64	1.66	1.67
Weight (kg)	74.5 \pm 15.1	64.4	64.9	75.7	75	110.6	65.9	89.3	64.4	62	72.6
BMI (kg/m ²)	25.7 \pm 3.2	23.9	25.3	27.8	22.9	30.6	22.8	31.2	23.9	22.5	26.0
HbA1c (%)	7.1 \pm 0.8	7.6	5.6	7.8	8.2	7.3	7.9	6.8	6.2	7.3	7.1
HbA1c (mmol/mol)	55.0 \pm 8.7	60	38	62	66	56	63	51	44	56	54
TDD (U)	43.8 \pm 17.9	29.7	36	38	49	52	44	90	29.4	36.2	33.5
Duration of diabetes (years)	18.0 \pm 5.7	18	9.5	17	12	13	16	21	28	24	22
Duration insulin pump (years)	6.9 \pm 2.4	4	5	11	5	5	8	8	9	9	5
Dinner size (g of carbohydrates)	57.0 \pm 16.3	60	40	50	60	60	90	60	30	70	50
Breakfast size (g of carbohydrates)	41.0 \pm 12	50	30	20	40	60	40	50	30	50	40
Open loop											
Mean BG overnight period (mmol/L)	7.79 \pm 2.3	9.81	5.58	9.05	6.02	5.37	9.25	5.6	7.87	7.08	12.31
Time at glucose level (%) overnight period											
<3.9 mmol/L	7.3 \pm 9.1	0	20	0	20	6.7	6.7	20	0	0	0
3.9–8 mmol/L	49.7 \pm 32.6	3.3	80	6.7	60	93.3	60	70	50	66.7	6.7
8–10 mmol/L	24.0 \pm 24.9	50	0	76.6	20	0	6.7	10	43.3	13.3	20
>10 mmol/L	19.0 \pm 24.4	46.7	0	16.7	0	0	26.6	0	6.67	20	73.3
Closed loop											
Mean BG overnight period (mmol/L)	6.82 \pm 1.9	5.94	5.52	9.66	10.58	5.58	4.94	7.13	5.87	5.18	7.76
Time at glucose level (%) overnight period											
<3.9 mmol/L	0.7 \pm 2.1	0	6.7	0	0	0	0	0	0	0	0
3.9–8 mmol/L	79.0 \pm 28	100	93.3	13.3	53.3	100	93.3	70	100	96.7	70
8–10 mmol/L	10.7 \pm 17.5	0	0	53.4	6.7	0	6.7	30	0	3.3	6.7
>10 mmol/L	9.6 \pm 16	0	0	33.3	40	0	0	0	0	0	23.3

BG, blood glucose; BMI, body mass index; F, female; HbA1c, hemoglobin A1c; M, male; TDD, total daily dose.

was lower during OL versus CL (median [interquartile range], 60.0% [17–69%] vs. 93.3% [70–99%], respectively; $P < 0.05$) (Fig. 2). Control variability grid analysis²⁵ showed eight patients in Zones A+B for CL but only four patients for OL nights.

From midnight to 8 a.m. No difference in mean BG level was found between OL and CL nights (7.29 \pm 2.5 vs. 6.4 \pm 1.6 mmol/L; difference not significant). Percentage of time in target was clearly higher for CL nights (OL vs. CL, 66.6% [8.3–75%] vs. 95.8% [73–100%]; $P < 0.05$). Nine hypo-

glycemic events were recorded using OL, but only one episode (=3.3 mmol/L) was observed using CL. Percentage of time with BG values <3.9 mmol/L was 4.2% (0–21%) for OL but 0.0% (0–0%) for CL ($P < 0.05$).

Glucose stability (12 a.m.–8 a.m.). The SD tended to decrease with CL (from 1.48 \pm 0.67 mmol/L to 0.92 \pm 0.44 mmol/L; $P = 0.08$). After 10 h of pRBA action a convergence between all subjects in a near-normoglycemic point was observed (OL vs. CL: 10 p.m., 8.0 [3.97] vs. CL 7.2 [2.86] mmol/L; 8 a.m., 6.03 [2.05] vs. 5.22 [1.05] mmol/L) (Fig. 1).

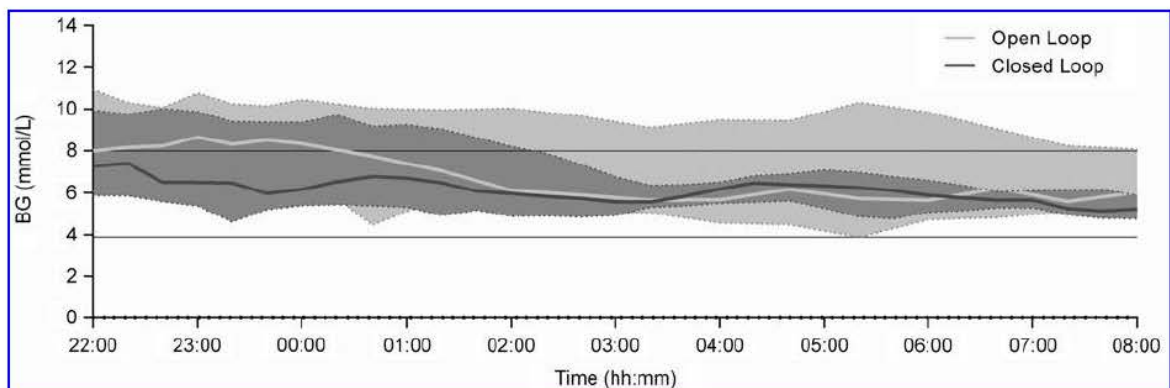


FIG. 1. Median and interquartile range of blood glucose (BG) values (YSI) during the overnight period. After 10 h of predictive rule-based algorithm action a convergence between all subjects in a near-normoglycemic point was observed.

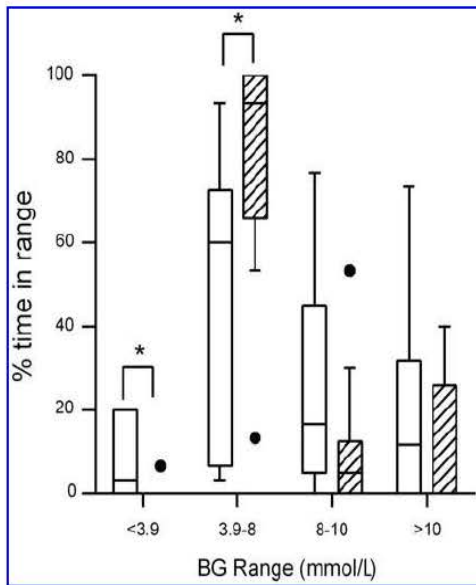


FIG. 2. Percentage of time in different blood glucose (BG) ranges corresponding to the overnight period (10 p.m.–8 a.m.): open loop (white boxes) and closed loop (striped boxes). *Difference statistically significant at $P < 0.05$. Black circles correspond to outliers. Percentage of time in target was clearly higher with closed loop. Percentage of time with BG values < 3.9 mmol/L was significantly lower with closed loop.

Mean Low BG Index decreased during CL (2.18 vs. 1.09), as did High BG Index (3.95 vs. 1.60). Reduction in the BG Risk Index (6.13 to 2.70) achieved statistical significance ($P < 0.05$). CGM glucose values in some patients showed an unexpected extreme stability that was confirmed by the YSI measurements: Patient 1 remained for 115 min between 6.0 and 6.11 mmol/L, Patient 4 had sensor glucose values between 5.66 and 5.77 mmol/L for 125 min, Patient 5 also remained for 205 min with sensor glucose values between 5.11 and 5.44 mmol/L, and Patient 9 had sensor values between 6.66 and 6.77 mmol/L for 110 min. This phenomenon was not observed in any patient with OL.

Insulin doses

A comparison between insulin doses actually administered (downloaded from the pump) and insulin microbolus proposed by the algorithm revealed no omissions or discrepancies.

Total insulin dose using OL was similar to the insulin dose given with CL (0.28 ± 0.09 vs. 0.23 ± 0.08 IU/kg), in which 144 boluses (minimum 0.05 units) were administered to each patient.

Postprandial period (8 a.m.–10 a.m.)

In total, 41 ± 12 g of carbohydrates was supplied for breakfast. In CL conditions, a meal priming bolus was administered 15 min before ingestion (3.2 ± 1.7 IU). In OL, patients decided the timing for the insulin bolus based on their CGM and BG measurements. No statistical differences between CL and conventional insulin pump therapy were found in the mean BG level during the postprandial period (OL vs. CL, 8.7 ± 3.1 vs. 8.3 ± 2.3 mmol/L), the percentage of time in

target (3.9–10.0 mmol/L) (OL vs. CL, 58.3% [29.1–87.4%] vs. 50.0% [50–100%]), and the area under the curve of BG values (OL vs. CL, $1,052.7 \pm 347.5$ vs. $1,028.7 \pm 312.8$ mmol/L·min). Using the algorithm control, glycemic excursions seemed to be symmetrical with a maximum around 90 min after the meal intake (Fig. 3). However, with the standard premeal bolus, postprandial glycemic curves were more erratic, having oscillations and different peak times among patients.

Conclusions

This randomized crossover study has demonstrated that a CL system with a pRBA achieves normoglycemia more than 95% of the time during the nocturnal period without increasing the risk of hypoglycemia. Postprandial results, although not inferior to those obtained with a standard premeal bolus, did not avoid an excessive glycemic excursion, at least in some patients. The percentage of time spent in target range is higher in our study compared with other CL studies. In fact, a very recently published multicenter outpatient study in close supervision (hotel, guest house, hybrid hospital-hotel) reported 72% of the overnight time to be within 3.9–10 mmol/L.²⁴ Previous in-clinic CL trials using controllers that imitate the reasoning of diabetes caregivers^{15,25} have shown an increase in overnight glucose stability. However, CL comparison was done with CGM and not with venous glucose values.

In our study, reduction of hypoglycemia, measured as time spent with a BG level < 3.9 mmol/L and as reduction in the number of episodes under the same threshold, is significant and better than that observed in other single-hormone CL studies.^{8,9,11}

Because the nocturnal period corresponds roughly with one-third of the total lifetime, near-normalization of glucose values during the night without increasing hypoglycemia risk would have a worthwhile impact on the diabetes burden.

Although our postprandial results were not exceptionally good, the use of the algorithm allows for a more predictable glucose excursion with a maximum around 90 min after meal intake. Knowing this could be useful for future control strategies.

The strategy used by our controller is different from the methods used to build an artificial pancreas most widely reported in the literature (model predictive control and proportional integral derivative). However, solutions based on rule-based approaches have also yielded improvement in glycemic control,¹⁵ as confirmed by our experience with the pRBA controller. Despite the increasing number of clinical studies to test alternative control algorithms, it is unclear whether any one system has more advantages than another.

Personalization in line with each patient's characteristics is an essential element to arrive at a successful algorithm. Model-based algorithms appear to be the most widely accepted strategy, as they consider physiologic knowledge and personal conditions by ad hoc adjustment of several parameters to each patient. Even so, setting a specific patient's model is quite a complex process. The pRBA algorithm is also adjusted to each patient by using the previously prescribed CSII therapy and personalized parameters, complemented by a generic predictive neural network trained with a population of T1DM patients, which makes generalization to a wider set of patients easier.¹⁸ It requires no previous training with each

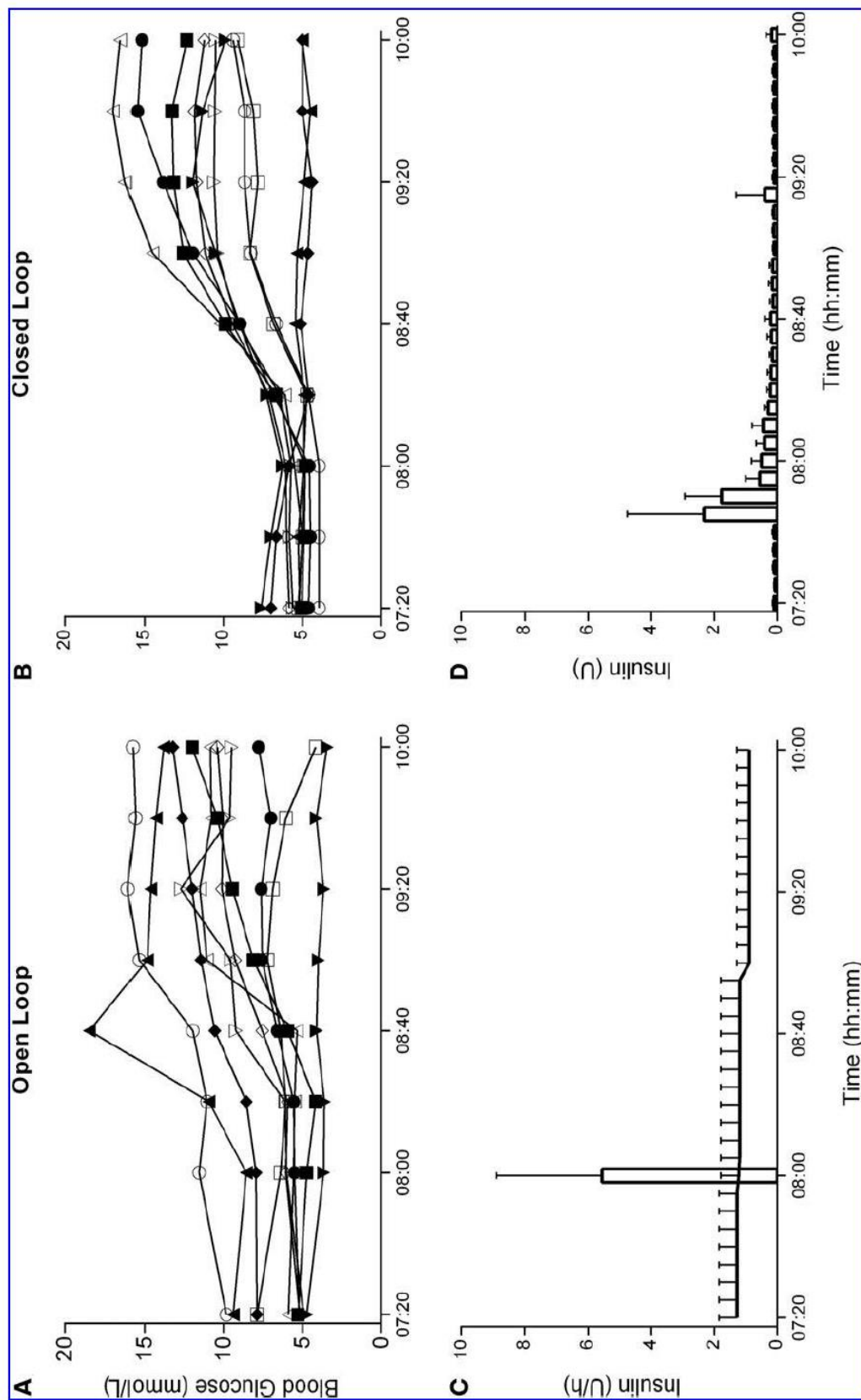


FIG. 3. Blood glucose values (YSI) in the breakfast postprandial period: (A) open loop and (B) closed loop. The insulin level is shown as mean \pm SD values. (C) In open-loop conditions, the infusion rate is expressed in U/h. Bolus administration time was determined by each patient individually; however, for a comprehensive interpretation of data, it was represented at 8 a.m. (D) In closed-loop conditions, insulin is expressed as U. In this case, the priming bolus was administered 15 min before breakfast.

patient's specific features. The idea of predicting either hypoglycemia or hyperglycemia episodes as a safety alternative has been proposed previously.²⁶ Our approach is not only to take advantage of glucose prediction to estimate the future rate of change in glucose levels, which was used by the pRBA as a safety constraint, but also to determine the accepted range in glucose stability.

As mentioned earlier, an unexpected degree of glucose stability was observed under CL conditions. We hypothesized that our algorithm proposing a microbolus every 5 min, mimicking the physiological pulsatile insulin secretion,^{27,28} could contribute to insulin action optimization and favor stability. This pulsatile administration is different than the strategy used in other CL studies,^{7-9,13,15,29} in which a change in the insulin delivery rate is made so insulin is distributed throughout the actuation period.

Our study has some limitations. The sample size is small, although similar in number to other previously published CL studies. However, because the entire study was carried out at the same center, the risk of heterogeneity in procedures that can occur in multicenter trials is reduced. Communication between devices was done manually and could therefore be a source of errors, but stringent measures were taken to minimize the risk of error, and no omissions or discrepancies were observed between insulin doses proposed by the algorithm and those really administered. Two CGM devices were used: one as a reference for the experiment, whereas the second was kept as backup to be used in case of failure of the reference sensor. An outpatient study should address the management of the automatic detection of sensor failure. Future outpatient studies would require CGM calibration equal to that achieved by YSI to guarantee accuracy. The period between the breakfast and the end of the trial was too short, and probably a longer period of around 5–6 h would have clarified whether the pRBA had any beneficial impact on the postprandial glycemic control.

In conclusion, this study shows that the pRBA is a new, more physiological, and highly precise controller that achieves a significant increase in overnight normoglycemia and glucose stability in patients with a previously acceptable metabolic control.

Acknowledgments

This work was funded by a grant from the Carlos III Health Institute (ISCIII 09/01255, 09/01318) and by the Parc Tauli Foundation (Parc Tauli Research Grants). Novolab Iberica S.A.L. (Madrid, Spain) provided the study insulin pumps. The authors wish to thank the patients for their enthusiastic participation in this trial.

Author Disclosure Statement

M.R. has received speaker honoraria from Medtronic and Roche, has served as a consultant to Novo Nordisk, and has received a grant from Roche Diagnostics. I.C., G.G.-S., A.R.-H., B.P., D.S., F.G.-G., M.G., M.A., C.P.-G., E.J.G., A.C., and M.E.H. declare no competing financial interests.

References

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977–986.
2. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes* 1997;46:271–286.
3. van Belle TL, Coppieters KT, von Herrath MG: Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiol Rev* 2011;91:79–118.
4. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, Wilson LM, Haberl EB, Brick J, Bass EB, Golden SH: Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157:336–347.
5. Bellazzi R, Nucci G, Cobelli C: The subcutaneous route to insulin-dependent diabetes therapy. *IEEE Eng Med Biol Mag* 2001;20:54–64.
6. Steil GM, Rebrin K, Darwin C, Hariri F, Saad MF: Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes* 2006;55:3344–3350.
7. O'Grady MJ, Retterath AJ, Keenan DB, Kurtz N, Cantwell M, Spital G, Kremliovsky MN, Roy A, Davis EA, Jones TW, Ly TT: The use of an automated, portable glucose control system for overnight glucose control in adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35: 2182–2187.
8. Hovorka R, Allen JM, Elleri D, Chassin LJ, Harris J, Xing D, Kollman C, Hovorka T, Larsen AM, Nodale M, De Palma A, Wilinska ME, Acerini CL, Dunger DB: Manual closed-loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes: a phase 2 randomised crossover trial. *Lancet* 2010; 375:743–751.
9. Breton M, Farret A, Bruttomesso D, Anderson S, Magni L, Patek S, Dalla Man C, Place J, Demartini S, Del Favero S, Toffanin C, Hughes-Karvetski C, Dassau E, Zisser H, Doyle FJ 3rd, De Nicolao G, Avogaro A, Cobelli C, Renard E, Kovatchev B; International Artificial Pancreas Study Group: Fully integrated artificial pancreas in type 1 diabetes: modular closed-loop glucose control maintains near normoglycemia. *Diabetes* 2012;61:2230–2237.
10. Rodríguez-Herrero A, Pérez-Gandía C, Rigla M, de Leiva A, Gómez EJ, Hernando ME: A simulation study of an inverse controller for closed- and semiclosed-loop control in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2010;12:95–104.
11. Phillip M, Battelino T, Atlas E, Kordonouri O, Bratina N, Miller S, Biester T, Stefanija MA, Muller I, Nimri R, Danne T: Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med* 2013;368:824–833.
12. Wang Y, Dassau E, Zisser H, Jovanović L, Doyle FJ 3rd: Automatic bolus and adaptive basal algorithm for the artificial pancreatic β -cell. *Diabetes Technol Ther* 2010;12:879–887.
13. Elleri D, Allen JM, Kumareswaran K, Leelarathna L, Nodale M, Caldwell K, Cheng P, Kollman C, Haidar A, Murphy HR, Wilinska ME, Acerini CL, Dunger DB, Hovorka R: Closed-loop basal insulin delivery over 36 hours in adolescents with type 1 diabetes: randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2013;36:838–844.
14. Renard E, Place J, Cantwell M, Chevassus H, Palerm CC: Closed-loop insulin delivery using a subcutaneous glucose sensor and intraperitoneal insulin delivery: feasibility study testing a new model for the artificial pancreas. *Diabetes Care* 2010;33:121–127.

15. Atlas E, Nimri R, Miller S, Grunberg EA, Phillip M: MD-Logic artificial pancreas system: a pilot study in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1072–1076.
16. Clarke WL, Anderson S, Breton M, Patek S, Kashmer L, Kovatchev B: Closed-loop artificial pancreas using subcutaneous glucose sensing and insulin delivery and a model predictive control algorithm: the Virginia experience. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3:1031–1038.
17. Patek SD, Magni L, Dassau E, Karvetski C, Toffanin C, De Nicolao G, Del Favero S, Breton M, Man CD, Renard E, Zisser H, Doyle FJ 3rd, Cobelli C, Kovatchev BP; International Artificial Pancreas (iAP) Study Group: Modular closed-loop control of diabetes. *IEEE Trans Biomed Eng* 2012;59:2986–2999.
18. Pérez-Gandía C, Facchinetti A, Sparacino G, Cobelli C, Gómez EJ, Rigla M, de Leiva A, Hemando ME: Artificial neural network algorithm for online glucose prediction from continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12:81–88.
19. Hovorka R, Canonico V, Chassin LJ, Haueter U, Massi-Benedetti M, Orsini Federici M, Pieber TR, Schaller HC, Schaupp L, Vering T, Wilinska ME: Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiol Meas* 2004;25:905–920.
20. Kovatchev BP, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Young-Hyman D, Schlundt D, Clarke W: Assessment of risk for severe hypoglycemia among adults with IDDM: validation of the Low Blood Glucose Index. *Diabetes Care* 1998; 21:1870–1875.
21. Clarke WL, Cox D, Gonder-Frederick LA, Carter W, Pohl SL: Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1987;10:622–628.
22. Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, Cox DJ, Clarke WL: Evaluating the accuracy of continuous glucose-monitoring sensors: continuous glucose-error grid analysis illustrated by TheraSense Freestyle Navigator data. *Diabetes Care* 2004;27: 1922–1928.
23. Magni L, Raimondo DM, Man CD, Breton M, Patek S, Nicolao GD, Cobelli C, Kovatchev BP: Evaluating the efficacy of closed-loop glucose regulation via control-variability grid analysis. *J Diabetes Sci Technol* 2008;2:630–635.
24. Kovatchev BP, Renard E, Cobelli C, Zisser HC, Keith-Hynes P, Anderson SM, Brown SA, Chernavvsky DR, Breton MD, Farret A, Pelletier MJ, Place J, Bruttomesso D, Del Favero S, Visentin R, Filippi A, Scotton R, Avogaro A, Doyle FJ 3rd: Feasibility of outpatient fully integrated closed-loop control: first studies of wearable artificial pancreas. *Diabetes Care* 2013;36:1851–1858.
25. Nimri R, Danne T, Kordonouri O, Atlas E, Bratina N, Biester T, Avbelj M, Miller S, Muller I, Phillip M, Battelino T: The “Glucositter” overnight automated closed loop system for type 1 diabetes: a randomized crossover trial. *Pediatr Diabetes* 2013;14:159–167.
26. Dassau E, Cameron F, Lee H, Bequette BW, Zisser H, Jovanovic L, Chase HP, Wilson DM, Buckingham BA, Doyle FJ 3rd: Real-time hypoglycemia prediction suite using continuous glucose monitoring: a safety net for the artificial pancreas. *Diabetes Care* 2010;33:1249–1254.
27. Hellman B: Pulsatility of insulin release—a clinically important phenomenon. *Ups J Med Sci* 2009;114:193–205.
28. Wahren J, Kallas Å: Loss of pulsatile insulin secretion: a factor in the pathogenesis of type 2 diabetes? *Diabetes* 2012;61:2228–2229.
29. Dassau E, Zisser H, Harvey RA, Percival MW, Grosman B, Bevier W, Atlas E, Miller S, Nimri R, Jovanovic L, Doyle FJ 3rd: Clinical evaluation of a personalized artificial pancreas. *Diabetes Care* 2013;36:801–809.

Address correspondence to:
 Ismael Capel, MD
 Endocrinology and Nutrition Department
 Parc Taulí Sabadell University Hospital
 Parc Taulí, s/n
 08208 Sabadell-Barcelona, Spain
 E-mail: icapel@tauli.cat

This article has been cited by:

1. Jordan E. Pinsker, Joon Bok Lee, Eyal Dassau, Dale E. Seborg, Paige K. Bradley, Ravi Gondhalekar, Wendy C. Bevier, Lauren Huyett, Howard C. Zisser, Francis J. Doyle. 2016. Randomized Crossover Comparison of Personalized MPC and PID Control Algorithms for the Artificial Pancreas. *Diabetes Care* **39**:7, 1135-1142. [[CrossRef](#)]
2. Albert Brugués, Stefano Bromuri, Michael Barry, Óscar Jiménez del Toro, Maciej R. Mazurkiewicz, Przemyslaw Kardas, Josep Pegueroles, Michael Schumacher. 2016. Processing Diabetes Mellitus Composite Events in MAGPIE. *Journal of Medical Systems* **40**:2. . [[CrossRef](#)]
3. Stephen T. Bartlett, James F. Markmann, Paul Johnson, Olle Korsgren, Bernhard J. Hering, David Scharp, Thomas W. H. Kay, Jonathan Bromberg, Jon S. Odorico, Gordon C. Weir, Nancy Bridges, Raja Kandaswamy, Peter Stock, Peter Friend, Mitsukazu Gotoh, David K. C. Cooper, Chung-Gyu Park, Phillip O'Connell, Cherie Stabler, Shinichi Matsumoto, Barbara Ludwig, Pratik Choudhary, Boris Kovatchev, Michael R. Rickels, Megan Sykes, Kathryn Wood, Kristy Kraemer, Albert Hwa, Edward Stanley, Camillo Ricordi, Mark Zimmerman, Julia Greenstein, Eduard Montanya, Timo Otonkoski. 2016. Report from IPITA-TTS Opinion Leaders Meeting on the Future of β -Cell Replacement. *Transplantation* **100**, S1-S44. [[CrossRef](#)]
4. Giordano Lanzola, Chiara Toffanin, Federico Di Palma, Simone Del Favero, Lalo Magni, Riccardo Bellazzi. 2015. Designing an artificial pancreas architecture: the AP@home experience. *Medical & Biological Engineering & Computing* **53**:12, 1271-1283. [[CrossRef](#)]
5. Derrick K. Rollins, Christina E. Goeddel, Shana L. Matthews, Yong Mei, Amy Roggendorf, Elizabeth Littlejohn, Laurie Quinn, Ali Cinar. 2015. An Extended Static and Dynamic Feedback-Feedforward Control Algorithm for Insulin Delivery in the Control of Blood Glucose Level. *Industrial & Engineering Chemistry Research* **54**:26, 6734-6748. [[CrossRef](#)]
6. Tadej Battelino, Jasna Šuput Omladič, Moshe Phillip. 2015. Closed loop insulin delivery in diabetes. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* **29**:3, 315-325. [[CrossRef](#)]
7. Thomas Peyser, Eyal Dassau, Marc Breton, Jay S. Skyler. 2014. The artificial pancreas: current status and future prospects in the management of diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1311**:1, 102-123. [[CrossRef](#)]

8. REFERENCIAS

1. Beaser RS. Joslin's Diabetes Deskbook. Ed. Lippincot Williams & Wilkins, Boston, 2007.
2. Hellman B. Pulsatility of insulin release--a clinically important phenomenon. Ups J Med Sci. 2009;114(4):193-205.
3. Satin LS, Butler PC, Ha J, Sherman AS. Pulsatile insulin secretion, impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. Mol Aspects Med. 2015;42:61-77
4. Mari A, Schmitz O, Gastaldelli A, Oestergaard T, Nyholm B, Ferrannini E. Meal and oral glucose tests for assessment of beta -cell function: modeling analysis in normal subjects. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002; 283:1159-66
5. ADA Standars of Medical Care in Diabetes 2015. Diabetes Care 2015; 38 (Suppl 1); S1-S94.
6. International Diabetes Federation (IDF). Atlas de Diabetes de la IDF. 6º edición. Actualización 2014. Disponible en http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014_ES.pdf (acceso el 10/09/2015).
7. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. Diabetologia 2012; 55:88-93.
8. Forga L, Goñi MJ, Cambra K, Ibáñez B, Chueca M, Berrade S. Incidence and temporal trends of childhood type 1 diabetes between 1975 and 2012 in Navarre (Spain). Gc Sanit 2015; 29: 51-54.
9. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: a review of the evidence for insulin resisitance as the basis for type I and well as type II diabetes. Int J Obes (Lond) 2009; 33: 716-26.
10. de Leiva A, Brugués E, de Leiva-Pérez A. El descubrimiento de la insulina: continúan las controversias después de noventa años. Endocrinol Nutr 2011; 58: 449-456.
11. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N.Engl.J.Med. 1993; 329:977-86.
12. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the DiabetesControl and Complications Trial cohort. Diabetes Care. 1999; 22: 99-111.

13. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N.Engl.J.Med.* 2000; 342:381–9.
14. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Relationship of Glycemic Exposure (HbA_{1c}) to the Risk of Development and Progression of Retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995; 8: 968-983.
15. The NHS Information Centre. National diabetes audit executive summary 2009-2010. Key findings about the quality of care for people with diabetes in England and Wales. Technical report, 2011.
16. Seaquist E, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, Heller SR, Rodriguez H, Rosenzweig J, Vigersky R. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013; 98: 1845–1859.
17. DCCT Research Group. Hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1997; 46: 271–86.
18. Lowes L, Eddy D, Channon S, McNamara R, Robling M, Gregory JW; DEPICTED study team. The experience of living with type 1 diabetes and attending clinic from the perception of children, adolescents and carers: analysis of qualitative data from the DEPICTED study. *J Pediatr Nurs.* 2015 ;30: 54-62.
19. Elliott L, Fidler C, Ditchfield A, Stissing T. Hypoglycemia Event Rates: A Comparison Between Real-World Data and Randomized Controlled Trial Populations in Insulin-Treated Diabetes. *Diabetes Ther.* 2016; 7: 45-60.
20. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Semlitsch T, Berghold A, Plank J, Pieber TR, Gerlach FM. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 6:CD012161.
21. Vora J, Heise T. Variability of glucose-lowering effect as a limiting factor in optimizing basal insulin therapy: a review. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:701-12
22. Clemens AH, Chang PH, Myers RW. The development of Biostator, a Glucose Controlled Insulin Infusion System (GCIIS). *Horm Metab Res.* 1977;Suppl 7:23-33
23. Renard E. Insulin delivery route for the artificial pancreas: subcutaneous, intraperitoneal, or intravenous? Pros and cons. *J Diabetes Sci Technol.* 2008; 2: 735-8.

24. Haveman JW, Logtenberg SJ, Kleefstra N, Groenier KH, Bilo HJ, Blomme AM. Surgical aspects and complications of continuous intraperitoneal insulin infusion with an implantable pump. *Langenbecks Arch Surg.* 2010; 395:65-71.
25. JDRF. <http://www.jdrf.org/research/artificial-pancreas/>. (Acceso el 31/08/2016)
26. Clarke SF, Foster JR. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci.* 2012;69:83-93.
27. Kulcu E, Tamada JA, Reach G, Potts RO, Lesho MJ. Physiological differences between interstitial glucose and blood glucose measured in human subjects. *Diabetes Care.* 2003 Aug;26(8):2405-9.
28. Zavalkoff SR, Polychronakos C. Evaluation of conventional blood glucose monitoring as an indicator of integrated glucose values using a continuous subcutaneous sensor. *Diabetes Care* 2002; 25:1603-6.
29. Gross TM, Mastrototaro JJ. Efficacy and reliability of the continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther.* 2000; 2:S19-26.
30. Levy I, Capel I, Subías D. Monitorización continua de glucosa. En: XIII Curso de Técnicas en Endocrinología y Nutrición. Sociedad Española de Diabetes (SEEN), Madrid 2013.
31. Fayolle C, Brun JF, Bringer J, Mercier J, Renard E. Accuracy of continuous subcutaneous glucose monitoring with the GlucoDay in type 1 diabetic patients treated by subcutaneous insulin infusion during exercise of low versus high intensity. *Diabetes Metab.* 2006;32:313-20.
32. Tierney MJ, Tamada JA, Potts RO, Jovanovic L, Garg S; Cygnus Research Team. Clinical evaluation of the GlucoWatch biographer: a continual, non-invasive glucose monitor for patients with diabetes. *Biosens Bioelectron.* 2001;16(9-12):621-9.
33. Newman SP, Cooke D, Casbard A, Walker S, Meredith S, Nunn A, Steed L, Manca A, Sculpher M, Barnard M, Kerr D, Weaver J, Ahlquist J, Hurel SJ. A randomised controlled trial to compare minimally invasive glucose monitoring devices with conventional monitoring in the management of insulin-treated diabetes mellitus (MITRE). *Health Technol Assess.* 2009;13:iii-iv, ix-xi, 1-194. doi: 10.3310/hta13280.
34. Liu J, Liu R, Xu K. Accuracy of Noninvasive Glucose Sensing Based on Near-Infrared Spectroscopy. *Appl Spectrosc.* 2015;69(11):1313-8.

35. Nielsen JK, Freckmann G, Kapitza C, Ocvirk G, Koelker KH, Kamecke U, Gillen R, Amann-Zalan I, Jendrike N, Christiansen JS, Koschinsky T, Heinemann L. Glucose monitoring by microdialysis: performance in a multicentre study. *Diabet Med.* 2009;26(7):714–21.
36. Clarke WL, Cox D, Gonder-Frederick LA, et al. Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1987; 10: 622–628.
37. Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, Cox DJ, Clarke WL. Evaluating the accuracy of continuous glucose-monitoring sensors: continuous glucose-error grid analysis illustrated by TheraSense Freestyle Navigator data. *Diabetes Care.* 2004;27:1922-8.
38. Sato J, Hirose T, Watada H. Continuous glucose monitoring system: Is it really accurate, safe and clinically useful? *J Diabetes Investig.* 2012;3:225-30.
39. Chico A, Vidal-Ríos P, Subirà M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care.* 2003;26(4):1153-7.
40. Chetty VT, Almulla A, Oduyungbo A, Thabane L. The effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) versus intermittent whole blood finger-stick glucose monitoring (SBGM) on hemoglobin A1c (HBA1c) levels in Type I diabetic patients: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;81:79-87
41. Golicki DT, Golicka D, Groele L, Pankowska E. Continuous Glucose Monitoring System in children with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2008;51:233-40.
42. Rigla M, Hernando ME, Gómez EJ, Brugués E, García-Sáez G, Capel I, Pons B, de Leiva A. Real-time continuous glucose monitoring together with telemedical assistance improves glycemic control and glucose stability in pump-treated patients. *Diabetes Technol Ther.* 2008;10:194-9.
43. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, Clemons R, Fiallo-Scharer R, Fox LA, Gilliam LK, Hirsch IB, Huang ES, Kollman C, Kowalski AJ, Laffel L, Lawrence JM, Lee J, Mauras N, O'Grady M, Ruedy KJ, Tansey M, Tsalikian E, Weinzimer S, Wilson DM, Wolpert H, Wysocki T, Xing D. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1464-76.
44. Battelino T, Conget I, Olsen B, Schütz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R, Schierloh U, Sulli N, Bolinder J; SWITCH Study Group. The use and efficacy of

continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2012;55:3155-62.

45. Floyd B, Chandra P, Hall S, Phillips C, Alema-Mensah E, Strayhorn G, Ofili EO, Umpierrez GE. Comparative analysis of the efficacy of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6:1094-102.

46. Szymowska A, Ramotowska A, Dzygalo K, Golicki D. Beneficial effect of real-time continuous glucose monitoring system on glycemic control in type 1 diabetic patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Endocrinol*. 2012 ;166:567-74.

47. Hill NR, Oliver NS, Choudhary P, Levy JC, Hindmarsh P, Matthews DR. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13:921-8.

48. Risso A, Mercuri F, Quagliaro L, Damante G, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;281:E924-30.

49. Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Martinelli L, Motz E, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation. *Diabetes*. 2003;52:2795-804.

50. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006; 295:1681-7.

51. DCCT study group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 1995;44:968-83.

52. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Jul; 29(7):1486-90.

53. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Effect of glucose variability on the long-term risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1901-3.

54. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2008;31:2198-202.

55. Gorst C, Kwok CS, Aslam S, Buchan I, Kontopantelis E, Myint PK, Heatlie G, Loke Y, Rutter MK, Mamas MA Long-term Glycemic Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2015;38:2354-69.

56. Marcus AO, Fernandez MP. Insulin pump therapy: acceptable alternative to injection therapy. *Postgrad Med.* 1996; 99(3):125-32.
57. Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KG. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. *Br Med J.* 1978;1:204-7.
58. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2002;324:705.
59. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis 1. *Diabetes Care.* 2003;26:1079–87.
60. Colquitt JL, Green C, Sidhu MK, Hartwell D, Waugh N. Clinical and cost effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. *Health Technol. Assess.* 2004;8:iii, 1–iii171.
61. Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH, Hanaire-Broutin H, Heine RJ, Melki V, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c. *Diabetes Care.* 2004;27:2590–6.
62. Hoogma RP, Hammond PJ, Gomis R, Kerr D, Bruttomesso D, Bouter KP, et al. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial. *Diabet. Med.* 2006 Feb;23(2):141–7.
63. Chico A, González C et al. Guía rápida de ISCI de la Sociedad Española de Diabetes. Madrid 2012.
64. Doyle III FJ, Huyet LM, Lee JB, Zisser HC, Dassau E. Closed-Loop Artificial Pancreas Systems: Engineering the Algorithms. *Diabetes Care* 2014; 37: 1191-1197.
65. Jain N. An artificial approach to a very real problem: creating a pancreas to treat type 1 diabetes. *Yale Scientific* 2010. Disponible en: <http://www.yalescientific.org/2010/02/an-artificial-approach-to-a-very-real-problem-creating-a-pancreas-to-treat-type-i-diabetes/>. Acceso el 25 de octubre de 2016.
66. Vicini P, Caumo A, Cobelli C. The hot IVGTT two-compartment minimal model: indexes of glucose effectiveness and insulin sensitivity. *Am J Physiol* 1997; 273(5 Pt 1), E1024-32.
67. Hovorka R, Canonico V, Chassin LJ, Haueter U, Massi-Benedetti M, Orsini Federici M, Pieber TR, Schaller HC, Schaupp L, Vering T, Wilinska ME. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiol Meas* **2004**; 25, 905-20.
68. El Youssef J, Castle J, Ward WK. A review of closed-loop algorithms for glycemic control in the treatment of type 1 diabetes. *Algorithms* 2009; 2: 518-532.

69. Atlas E, Nimri R, Miller S, Grunberg EA, Phillip M. MD-logic artificial pancreas system: a pilot study in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:1072-6.
70. Trajanoski Z, Wach P. Neural predictive controller for insulin delivery using the subcutaneous route. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1998; 45:1122-34.
71. Fernandez de Canete J, Gonzalez-Perez S, Ramos-Diaz JC. Artificial neural networks for closed loop control of in silico and ad hoc type 1 diabetes. *Comput Methods Programs Biomed*. 2012;106:55-66.
72. Rodríguez-Herrero A, Pérez-Gandía C, Rigla M, de Leiva A, Gómez EJ, Hernando ME. A simulation study of an inverse controller for closed- and semiclosed-loop control in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12:95-104.
73. Rodríguez Herrero, Agustin (2010). Propuesta de un algoritmo de control en lazo cerrado para la diabetes tipo 1. Tesis (Doctoral), E.T.S.I. Telecomunicación (UPM).
74. Herrero P, Georgiou P, Oliver N, Johnston DG, Toumazou C. A bio-inspired glucose controller based on pancreatic β -cell physiology. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6:606-16.
75. Reddy M, Herrero P, Sharkawy ME, Pesl P, Jugnee N, Pavitt D, Godsland IF, Alberti G, Toumazou C, Johnston DG, Georgiou P, Oliver NS. Metabolic Control With the Bio-inspired Artificial Pancreas in Adults With Type 1 Diabetes: A 24-Hour Randomized Controlled Crossover Study. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;10:405-13.
76. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=artificial+pancreas>. Acceso el 09-NOV-2016.
77. Russell SJ, Beck RW. Design Considerations for Artificial Pancreas Pivotal Studies. *Diabetes Care*. 2016;39:1161-7.
78. Garg S, Brazg RL, Bailey TS, Buckingham BA, Slover RH, Klonoff DC, Shin J, Welsh JB, Kaufman FR. Reduction in duration of hypoglycemia by automatic suspension of insulin delivery: the in-clinic ASPIRE study. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14:205-9.
79. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, Ahmann AJ, Welsh JB, Lee SW, Kaufman FR; ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2013;369(3):224-32.
80. Maahs DM, Calhoun P, Buckingham BA, Chase HP, Hramiak I, Lum J, Cameron F, Bequette BW, Aye T, Paul T, Slover R, Wadwa RP, Wilson DM, Kollman C, Beck RW; In Home Closed Loop Study Group. A randomized trial of a home system to reduce nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014 Jul;37(7):1885-91. doi: 10.2337/dc13-2159.
81. Steil GM, Rebrin K, Darwin C, Hariri F, Saad MF. Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2006 Dec;55(12):3344-50.

82. Hovorka R, Allen JM, Elleri D, Chassin LJ, Harris J, Xing D, Kollman C, Hovorka T, Larsen AM, Nodale M, De Palma A, Wilinska ME, Acerini CL, Dunger DB. Manual closed-loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes: a phase 2 randomised crossover trial. *Lancet*. 2010;375:743-51.
83. Breton M, Farret A, Bruttomesso D, Anderson S, Magni L, Patek S, Dalla Man C, Place J, Demartini S, Del Favero S, Toffanin C, Hughes-Karvetski C, Dassau E, Zisser H, Doyle FJ 3rd, De Nicolao G, Avogaro A, Cobelli C, Renard E, Kovatchev B; International Artificial Pancreas Study Group. Fully integrated artificial pancreas in type 1 diabetes: modular closed-loop glucose control maintains near normoglycemia. *Diabetes*;61(9):2230-7.
84. O'Grady MJ, Retterath AJ, Keenan DB, Kurtz N, Cantwell M, Spital G, Kremliovsky MN, Roy A, Davis EA, Jones TW, Ly TT. The use of an automated, portable glucose control system for overnight glucose control in adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*;35:2182-7.
85. Nimri R, Danne T, Kordonouri O, Atlas E, Bratina N, Biester T, Avbelj M, Miller S, Muller I, Phillip M, Battelino T. The "Glucositter" overnight automated closed loop system for type 1 diabetes: a randomized crossover trial. *Pediatr Diabetes*. 2013;14:159-67
86. Phillip M, Battelino T, Atlas E, Kordonouri O, Bratina N, Miller S, Biester T, Stefanija MA, Muller I, Nimri R, Danne T. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med*. 2013;368:824-33.
87. Nimri R, Muller I, Atlas E, Miller S, Fogel A, Bratina N, Kordonouri O, Battelino T, Danne T, Phillip M. MD-Logic overnight control for 6 weeks of home use in patients with type 1 diabetes: randomized crossover trial. *Diabetes Care*. 2014;37:3025-32.
88. Leelarathna L, Dellweg S, Mader JK, Allen JM, Benesch C, Doll W, Ellmerer M, Hartnell S, Heinemann L, Kojzar H, Michalewski L, Nodale M, Thabit H, Wilinska ME, Pieber TR, Arnolds S, Evans ML, Hovorka R; AP@home Consortium. Day and night home closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: three-center randomized crossover study. *Diabetes Care*. 2014;37:1931-7.
89. Hovorka R, Elleri D, Thabit H, Allen JM, Leelarathna L, El-Khairi R, Kumareswaran K, Caldwell K, Calhoun P, Kollman C, Murphy HR, Acerini CL, Wilinska ME, Nodale M, Dunger DB. Overnight closed-loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes: a free-living, randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2014;37:1204-11.
90. Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, Magyar KL, McKeon K, Goergen LG, Balliro C, Hillard MA, Nathan DM, Damiano ER. Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(4):313-25.
91. Kovatchev BP, Renard E, Cobelli C, Zisser HC, Keith-Hynes P, Anderson SM, Brown SA, Chernavsky DR, Breton MD, Mize LB, Farret A, Place J, Bruttomesso D, Del Favero S, Boscari F, Galasso S, Avogaro A, Magni L, Di Palma F, Toffanin C, Messori M, Dassau

E, Doyle FJ 3rd. Safety of outpatient closed-loop control: first randomized crossover trials of a wearable artificial pancreas. *Diabetes Care*. 2014;37:1789-96.

92. Kropff J, Del Favero S, Place J, Toffanin C, Visentin R, Monaro M, Messori M, Di Palma F, Lanzola G, Farret A, Boscari F, Galasso S, Magni P, Avogaro A, Keith-Hynes P, Kovatchev BP, Bruttomesso D, Cobelli C, DeVries JH, Renard E, Magni L; AP@home consortium. 2 month evening and night closed-loop glucose control in patients with type 1 diabetes under free-living conditions: a randomised crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:939-47.

93. Murphy HR, Kumareswaran K, Elleri D, Allen JM, Caldwell K, Biagioni M, Simmons D, Dunger DB, Nodale M, Wilinska ME, Amiel SA, Hovorka R. Safety and efficacy of 24-h closed-loop insulin delivery in well-controlled pregnant women with type 1 diabetes: a randomized crossover case series. *Diabetes Care*. 2011;34:2527-9.

94. Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, Temple RC, Rayman G, Stanley KP, Simmons D, Law GR, Scott EM, Hovorka R, Murphy HR. Closed-Loop Insulin Delivery during Pregnancy in Women with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(7):644-54.

95. Riddell MC, Zaharieva DP, Yavelberg L, Cinar A, Jamnik VK Exercise and the Development of the Artificial Pancreas: One of the More Difficult Series of Hurdles. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9:1217-26.

96. Breton MD, Brown SA, Karvetski CH, Kollar L, Topchyan KA, Anderson SM, Kovatchev BP. Adding heart rate signal to a control-to-range artificial pancreas system improves the protection against hypoglycemia during exercise in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16:506-11.

97. DeBoer MD, Cherrñavsky DR, Topchyan K, Kovatchev BP, Francis GL, Breton MD. Heart rate informed artificial pancreas system enhances glycemic control during exercise in adolescents with T1D. *Pediatr Diabetes*. 2016 Oct 13. doi: 10.1111/pedi.12454. [Epub ahead of print]

98. Pinsker JE, Lee JB, Dassau E, Seborg DE, Bradley PK, Gondhalekar R, Bevier WC, Huyett L, Zisser HC, Doyle FJ 3rd. Randomized Crossover Comparison of Personalized MPC and PID Control Algorithms for the Artificial Pancreas. *Diabetes Care*. 2016;39:1135-42

99. Mauseth R, Wang Y, Dassau E, Kircher R Jr, Matheson D, Zisser H, Jovanovic L, Doyle FJ 3rd. Proposed clinical application for tuning fuzzy logic controller of artificial pancreas utilizing a personalization factor. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4:913-22.

100. Wang Y, Dassau E, Zisser H, Jovanovič L, Doyle FJ 3rd. Automatic bolus and adaptive basal algorithm for the artificial pancreatic β -cell. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(11):879-87.

101. Pérez-Gandía C, Facchinetti A, Sparacino G, Cobelli C, Gómez EJ, Rigla M, de Leiva A, Hernando ME. Artificial neural network algorithm for online glucose prediction from continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther.* 2010;12(1):81-8.
102. Kovatchev BP, Breton M, Man CD, Cobelli C. In silico preclinical trials: a proof of concept in closed-loop control of type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2009;3(1):44-55.
103. Man CD, Micheletto F, Lv D, Breton M, Kovatchev B, Cobelli C. The UVA/PADOVA Type 1 Diabetes Simulator: New Features. *J Diabetes Sci Technol.* 2014;8(1):26-34.
104. Wilinska ME, Chassin LJ, Acerini CL, Allen JM, Dunger DB, Hovorka R. Simulation environment to evaluate closed-loop insulin delivery systems in type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4(1):132-44.
105. Rodríguez-Herrero A, García-Sáez G, García-García F, Pérez-Gandía C, Pons B, Capel I, Subías D, Rigla M, Hernando ME. Predictive Rule-Based Artificial Pancreas: evaluation *in silico* using Virginia/Padova Simulator..(en prensa).
106. <https://www.phc.ox.ac.uk/research/technology-outputs/easygv>. Acceso el 20-DIC-2016.
107. Magni L, Raimondo DM, Man CD, Breton M, Patek S, Nicolao GD, Cobelli C, Kovatchev BP. Evaluating the efficacy of closed-loop glucose regulation via control-variability grid analysis. *J Diabetes Sci Technol.* 2008;2:630-5.
108. Maahs DM, Chase HP, Westfall E, Slover R, Huang S, Shin JJ, Kaufman FR, Pyle L, Snell-Bergeon JK. The effects of lowering nighttime and breakfast glucose levels with sensor-augmented pump therapy on hemoglobin A1c levels in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2014;16:284-91.
109. Schmidt MI, Hadji-Georgopoulos A, Rendell M, Margolis S, Kowarski A. The dawn phenomenon, an early morning glucose rise: implications for diabetic intraday blood glucose variation. *Diabetes Care.* 1981;4(6):579-85.
110. Campbell PJ, Bolli GB, Cryer PE, Gerich JE. Sequence of events during development of the dawn phenomenon in insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism.* 1985;34(12):1100-4.
111. Perriello G, De Feo P, Torlone E, Fanelli C, Santeusano F, Brunetti P, Bolli GB. The dawn phenomenon in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: magnitude, frequency, variability, and dependency on glucose counterregulation and insulin sensitivity. *Diabetologia.* 1991;34(1):21-8.
112. Chico A, Tundidor D, Jordana L, Saigi I, Maria MA, Corcoy R, Leiva AD. Changes in Insulin Requirements From the Onset of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) Until Optimization of Glycemic Control. *J Diabetes Sci Technol.* 2014 Mar;8(2):371-377.

113. Hompesch M, Muchmore DB, Morrow L, Ludington E, Vaughn DE. Improved postprandial glycemic control in patients with type 2 diabetes from subcutaneous injection of insulin lispro with hyaluronidase. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14(3):218-24.
114. Garg SK, Buse JB, Skyler JS, Vaughn DE, Muchmore DB. Subcutaneous injection of hyaluronidase with recombinant human insulin compared with insulin lispro in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(11):1065-9.
115. Raz I, Weiss R, Yegorchikov Y, Bitton G, Nagar R, Pesach B. Effect of a local heating device on insulin and glucose pharmacokinetic profiles in an open-label, randomized, two-period, one-way crossover study in patients with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion. *Clin Ther.* 2009;31(5):980-7.
116. Kapitza C, Nowotny I, Lehmann A, Bergmann K, Rotthaeuser B, Nosek L, Becker R. Similar pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin lispro products SAR342434 and US- and EU-approved Humalog® in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2016 Dec 17. doi: 10.1111/dom.12856. [Epub ahead of print]
117. Capel I, Almeida-Galárraga D, García-Sáez G, Hernando MH, Pons D, Subías D, Rigla M. Sistema CLOOP: Integración de las comunicaciones sensor-algoritmo-bomba para la implementación de un páncreas artificial ambulatorio con controlador basado en reglas. Comunicación en el XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes. Valencia 2015. *Av Diabetol.* 2015;31(Espec Congr):154